

Aus der
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radioonkologie,
Klinik der Ludwig-Maximilian-Universität
München

Vorstand: Professor Dr. C. Belka

Neue Möglichkeiten der FET-PET basierten
Bestrahlungsplanung bei Patienten mit Glioblastom in
der Primärsituation

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der

Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Rudolph Leonhard Schön

aus

München

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Niyazi

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. C. Gießen-Jung
Priv.-Doz. Dr. med. F. Dorn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2020

Meinen Eltern Susanne und Christoph gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Primäre Hirntumoren	1
1.2. Maligne Gliome	1
1.3. Klassifikation der primären Hirntumoren bzw. Gliome nach WHO	2
1.4. Glioblastome	3
1.4.1. Allgemeines zu Glioblastomen	3
1.4.2. Klinische Symptomatik	3
1.5. Glioblastome in der Magnetresonanztomographie	4
1.6. Glioblastome in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	5
1.6.1. ^{18}F -Fluordesoxyglukose	7
1.6.2. Aminosäuretracer ^{18}F -FET und ^{11}C -MET	8
1.7. Therapie	10
1.7.1. Histologische und molekulargenetische Sicherung und Aufarbeitung der Diagnose	10
1.7.2. Molekulargenetische Eigenschaften	11
1.7.3. O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase	12
1.7.4. Operation	13
1.7.5. Strahlentherapie	13
1.6.5.1. Bestrahlungsplanung	14
1.6.5.2. Bestrahlungsdosis	15
1.7.6. Chemotherapie	16
2. Zielsetzung	17
3. Material und Methodik	18
3.1. Patientenauswahlkriterien	18
3.2. Radiotherapie	19
3.3. Chemotherapie und <i>Follow-up</i>	20
3.4. Statische ^{18}F -FET-PET Aufnahme	21
3.5. Kombinationsvolumina PET und MRT	22
3.6. Molekulargenetische und immunhistochemische Merkmale	22
3.7. Rezidivmusteranalyse	22
3.7.1. Auswertung der Rezidivbildgebung	22
3.7.1.1. Konturierung der MRT-Daten	23
3.7.1.2. Konturierung der PET Daten	23
3.7.2. Topographische Klassifikation der Rezidive	23
3.7.3. Minimale Randsäume (mR)	23

3.7.4. Standardisierte Randsäume (sR)	24
3.7.5. Rezidivmusterklassifikation	25
3.8. Geeignetes Tumor-to-Background-Ratio	27
3.9. Rezidivmuster bei standardisierten Randsäumen	27
3.10. Vergleich der Volumina der bevorzugten standardisierten Randsäume	27
3.11. Überlebensanalyse	30
3.12. Allgemeine Statistik	30
4. Ergebnisse	31
4.1. Patientencharakteristika	31
4.1.1. Allgemeine Charakteristika und Therapie	31
4.1.2. Molekulargenetische und histopathologische Auswertung	32
4.1.3. Verteilungsmuster der Hirntumoren	33
4.2. Überlebensanalyse	36
4.2.1. Geschlecht	36
4.2.2. Ausmaß der Operation	37
4.2.3. Methylierungsstatus MGMT-Promotor	39
4.2.4. Mutation des IDH1 Gens	40
4.2.5. Patientenalter	42
4.3. Grundvolumina	44
4.4. Minimale Randsäume	44
4.5. Vergleich der resultierenden Volumina	46
4.6. Standardisierte Randsäume	47
4.6.1. Wahl des geeigneten Speicherkoeffizienten	47
4.6.2. Vergleich der Rezidivmuster ausgewählter standardisierter Randsäume	49
4.6.3. Vergleich der resultierenden Bestrahlungsvolumina	50
5. Diskussion	53
5.1. Allgemeines	53
5.2. Diskussion der Methoden	53
5.3. Diskussion der Überlebensanalysen	54
5.4. Rezidivmusteranalyse	55
5.4.1 Minimale Sicherheitsrandsäume	55
5.4.2. Standardisierte Randsäume	56
5.5. Ausblick	58
6. Zusammenfassung	60
7. Literaturverzeichnis	62
8. Abbildungsverzeichnis	73

9. Tabellenverzeichnis	74
10. Abkürzungsverzeichnis	75
11. Danksagung	77
12. Lebenslauf	78
13. Schriftenverzeichnis	80
13.1. Abstracts	80
13.2. Publikationen	80

1. Einleitung

1.1. Primäre Hirntumoren

Primäre Hirntumoren sind mit einer geschätzten altersadaptierten jährlichen Inzidenz von 10,8-28,6/100.000 eine eher seltene Tumorentität, wobei die Inzidenzraten zwischen den einzelnen Studien teilweise erheblich variieren [17,64]. Als primäre Hirntumoren werden dabei sämtliche intrakraniellen Neoplasien bezeichnet, welche vom Hirnparenchym oder den umliegenden Meningen ausgehen [17].

Dabei können ca. 67,2% der diagnostizierten Neoplasien als benigne klassifiziert werden, sodass lediglich 32,8% als maligne einzustufen sind [64].

Betrachtet man die einzelnen merkmalspezifischen Subgruppen, wird deren große Heterogenität sichtbar. So weisen ZNS-Tumore bei der Population der unter Zwanzigjährigen noch vor leukämischen Erkrankungen die höchste Inzidenz unter den Krebserkrankungen auf. Im Erwachsenenalter stehen sie jedoch in ihrer Inzidenzrate weit hinter Tumoren der Prostata, der Lunge oder der Brustdrüse zurück [64].

1.2. Maligne Gliome

Maligne Gliome machen mit einer Inzidenz von 3-6,5/100.000 ca. 27-50% aller primären Hirntumoren aus [22,64,86].

Ein tendenziell häufigeres Auftreten maligner Gliome kann beim männlichen Geschlecht sowie der weißen Bevölkerung beobachtet werden [64].

Die in den vergangenen Dekaden festgestellte zunehmende Anzahl neu diagnostizierter Hirntumoren scheint hier jedoch am ehesten eine direkte Folge der verbesserten Zugänglichkeit zu bildgebenden Verfahren zu sein [101].

Genetische Syndrome wie Neurofibromatose Typ 1 und Typ 2, tuberöse Sklerose, Retinoblastom, Li-Fraumeni-Syndrom und Turcot-Syndrom können bei bis zu 5% der Patienten mit malignen Gliomen nachgewiesen werden [20,22,56,86,101]. Ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Exposition gegenüber der von Mobiltelefonen emittierten Strahlung und der Inzidenz bzw. Lokalisation von Hirntumoren konnte in Studien nicht nachgewiesen werden [36,44,49,86].

Als einziger anerkannter und in Studien belegter Risikofaktor für die Entstehung von Gliomen konnte eine hohe kumulierte Dosis an ionisierender Strahlung festgestellt werden [22,74,86]. Weitere Faktoren, wie das Vorhandensein von Allergien oder die

Höhe des IgE-Spiegels, die in umgekehrter Proportionalität zum Auftreten von Gliomen zu stehen scheinen, sind weiterhin Gegenstand aktueller Forschung [47,105].

1.3. Klassifikation der primären Hirntumoren bzw. Gliome nach WHO

Anders als bei den meisten anderen Tumorentitäten existiert für maligne Hirntumoren kein *Stagingsystem* entsprechend der sonst gängigen *TNM-Klassifikation*, welches üblicherweise neben der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors auch das Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen beschreibt.

Gliome werden gemäß eines von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vorgegebenen Rasters anhand spezifischer histologischer Kriterien in vier unterschiedliche Grade eingeteilt, die unter anderem als prognostische Faktoren für das Überleben und das erwartete Ansprechen auf geplante Therapien dienen können [52].

Häufig wurden hier, vor allem vor der Überarbeitung der WHO-Klassifikation im Jahre 2016, die Tumoren des WHO Grades I und WHO Grades II unter der Bezeichnung der *low-grade* Gliome, die Tumoren des WHO Grades III und WHO Grades IV als *high-grade* Gliome zusammengefasst.

Tumoren des WHO Grades I sind üblicherweise Tumoren der Kindheit und weisen eine vergleichbar gute Prognose auf [53,64]. Während Patienten mit Tumoren des WHO Grades II unter entsprechender Therapie noch eine mittlere Lebenserwartung von über 5 Jahren aufweisen, reduziert sich diese bei WHO Grad III Tumoren bereits um etwa die Hälfte.

Infauft fällt die Prognose jedoch trotz intensiver multimodaler Therapie auch heute noch für die meisten Patienten mit diagnostizierten WHO Grad IV Malignomen aus, wobei hier die Patienten mit Glioblastomen mit 14-48 Monaten medianem Überleben unter bestmöglicher Therapie die schlechteste Prognose haben [32,38,88,89,101].

Ergänzend zu Histologie und Tumorgrad konnten eine Vielzahl von Parametern identifiziert werden, welche als prognostische Faktoren für die Überlebensparameter herangezogen werden können. So konnten unter anderem Einflüsse des Alters, des *Karnofsky-Performance-Scales*, einem Maß der physischen Leistungsfähigkeit, des mentalen Status, sowie des Ausmaßes der Tumorresektion gezeigt werden [13,83,101].

Es besteht die Möglichkeit, dass Tumoren eines der niedrigen WHO Grade im Verlauf der Erkrankung in einen höheren malignen Grad übergehen [6,106].

Eine neue, überarbeitete Version der WHO-Klassifikation ist im Jahre 2016 erschienen, wobei der kombinierten molekulargenetischen und histopathologischen Beurteilung ein deutlich höherer Stellenwert als bisher zukommt und als wesentlicher Aspekt bei der

Verbesserung der Kategorisierung und der Etablierung neuer prognostischer Faktoren angesehen werden kann [52]. Im Rahmen dieser neuen Klassifikation hat folglich auch die kategorische Einteilung in high-grade und low-grade Gliomen an Bedeutung verloren, da hiermit eine individuellere Risikozuordnung der einzelnen Gliome ermöglicht wurde.

1.4. Glioblastome

1.4.1. Allgemeines zu Glioblastomen

Als die unter den Gliomen mit einer Inzidenz (= 1 Jahr) von 3 bis 4 aus 100.000 Individuen/Jahr häufigsten hirneigenen Tumoren zeichnen sich Glioblastome durch ihr besonders aggressives und diffus-infiltrierendes Wachstum aus und werden in der WHO-Klassifikation dem höchsten Grad IV zugeordnet [17,53,103]. Grundsätzlich werden Glioblastome in primäre und sekundäre Glioblastome unterteilt. Primäre Glioblastome entstehen meist innerhalb weniger Tage oder Wochen *de novo* und werden anhand ihrer rasch progressiven Symptomatik auffällig [61]. Sekundäre Glioblastome werden anhand ihrer Ätiologie, der Transformation aus weniger malignen astrozytären Neoplasien, als solche klassifiziert und entstehen meist in einem über Jahre progressiven Prozess [6,61,62,106].

Bei einem medianen Erkrankungsalter von 64 Jahren kann das Glioblastom als Tumor des höheren Alters bezeichnet werden [101]. Hierbei zeigt sich jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen primären und sekundären Glioblastomen. So liegt das mittlere Erkrankungsalter bei sekundären Glioblastomen bei 45 Jahren und ist damit vergleichsweise niedrig [40,62].

Auf Grund ihrer unterschiedlichen Entwicklung unterscheiden sich primäre und sekundäre Glioblastome in einer Vielzahl von biologischen und genetischen Merkmalen, während eine Unterscheidung anhand ihrer Morphologie nicht möglich ist [101]. So weisen primäre Glioblastome am häufigsten eine Vervielfältigung und Überexpression des *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) und eine Mutation im 10q-Chromosom auf, während sekundäre Glioblastome unter anderem durch eine Mutation im p53 Gen oder die Überexpression des *platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR) gekennzeichnet sind [40,51,61,68,101].

1.4.2. Klinische Symptomatik

Zu den zahlreichen Symptomen, die Glioblastompatienten präsentieren, zählt primär der morgens am stärksten ausgeprägte Kopfschmerz, der in einer Erhöhung des Hirndrucks

begründet ist und mit Übelkeit und Erbrechen einhergehen kann [101]. Des Weiteren können fokale neurologische Defizite wie Aphasie, Parästhesie, Hemiparese, epileptische Anfälle, Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen auftreten [75,101].

Die beschriebenen Krankheitssymptome werden meist einige Wochen bis Monate vor der eigentlichen Diagnose beobachtet und führen dann bei der Ursachenforschung der Erkrankung zur bildmorphologischen Sicherung des Hirntumors. *Screening-Untersuchungen* haben aufgrund der niedrigen Inzidenzrate, des schnellen Wachstums des Glioblastoms, der möglichen Strahlenbelastung -mit Ausnahme der kraniellen MRT- und der dadurch entstehenden hohen Kosten für das Gesundheitssystem keinen Stellenwert, wodurch eine Diagnose vor Symptombeginn nur in seltenen Fällen gelingt [10].

1.5. Glioblastome in der Magnetresonanztomographie

Die Bildgebung stellt heutzutage sowohl in der Diagnostik als auch im weiteren Behandlungsverlauf ein Kernelement der Glioblastomtherapie dar und ist weiterhin Gegenstand intensiver Forschung.

Das bildgebende Verfahren mit dem höchsten Stellenwert bei der Behandlung von Glioblastom-Patienten stellt aktuell die Magnetresonanztomographie (MRT) dar. Sie dient den Behandelnden als Grundlage der Therapieplanung über eine Reevaluation und Adaptation der Therapie im Behandlungsverlauf bis hin zur Nachkontrolle [59,76].

Hierzu erfolgt routinemäßig die Bildgebung des Gehirns in konventionellen MRT-Sequenzen in nativer und in kontrastmittelverstärkter T1-Wichtung, sowie in T2-Wichtung und *Fluid Attenuation Inversion Recovery* (FLAIR)-Sequenz [10,59].

Die Möglichkeit, das Glioblastom mit Hilfe des MRT darzustellen, beruht auf zwei wesentlichen Aspekten: Zum einen auf der lokalen Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke und der damit einhergehenden Anreicherung von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel in der T1-gewichteten Sequenz und zum anderen auf dem hohen Wassergehalt des den Hirntumor umgebenden Begleitödems in der T2-gewichteten und FLAIR-Sequenz [10,19].

Zudem bietet die Magnetresonanztomographie eine hohe räumliche Auflösung und kann so in der Primärsituation ein präzises Abbild der anatomischen makroskopischen Tumorausbreitung sowie wesentliche Informationen über die Nähe und Beteiligung wichtiger *Regions of interest* (ROIs), z.B. von Risikoorganen wie dem Chiasma opticum, der Hypophyse oder dem Hirnstamm, liefern. Zudem ermöglicht sie die Darstellung einer

begleitenden Nekrose oder Hämorrhagie und deren Unterscheidung von Tumorgewebe sowie die Detektion von erhöhtem intrakraniell Druck [15].

Jedoch basiert die MRT-gestützte Darstellung des Tumors, wie bereits oben erwähnt, lediglich auf sekundären tumorassoziierten Veränderungen des normalen Hirngewebes und nicht auf der Darstellung der Tumorzellen selbst [19,59]. So hat eine Veränderung dieser feingeweblichen Strukturen bzw. eine Beschädigung der Blut-Hirn-Schranke im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte (Operation, photodynamische Therapie und/oder Radio-Chemotherapie) unmittelbaren Einfluss auf die Qualität bzw. Auflösung der MRT-Bildgebung [58].

Beispielsweise wurde einerseits ein Pseudoprogress mit Überschätzung der eigentlichen Tumorausdehnung nach kombinierter Radio-Chemotherapie mit Temozolomid und andererseits ein Pseudoansprechen mit konsekutiver Unterschätzung der Tumorausdehnung nach Therapie mit der antiangiogenetisch wirkenden Substanz Bevacizumab gezeigt [11,24].

Auf der anderen Seite limitiert aber eben auch genau diese Korrelation von Intaktheit der Blut-Hirn-Schranke und Darstellbarkeit in der Kontrastmittel-unterstützten T1-Sequenz im MRT die Sensitivität der Tumordarstellung. So existieren auch tumorinfiltrierte Bereiche mit intakter Blut-Hirnschranke, die bevorzugt in den Randbereichen eines Glioblastoms mit dem typischen mikro-invasiven Wachstumsmuster vorkommen, in welchen aus diesem Grunde die Tumorausbreitung nur eingeschränkt oder nicht in der MRT-Bildgebung erfasst wird [19].

Diese Mikroinfiltration von malignen Zellen konnte in diversen Studien an bis zu 4 cm von dem in den MRTs darstellbaren Gliomanteilen gelegenen Hirngewebe bioptisch nachgewiesen werden [39,82]. Insbesondere diese kleinen, aus langsam proliferierenden Zellen bestehenden Satellitengliome werden mit dem häufigen Therapieversagen und der sehr hohen Rate von Lokalrezidiven in Verbindung gebracht [5,7,94].

In Folge dessen besteht die Notwendigkeit nach weiteren komplementären Bildgebungsmodalitäten, die eine verbesserte Auflösung speziell dieser Mikroinfiltrate ermöglichen, zu suchen.

1.6. Glioblastome in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Insbesondere die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit beispielsweise radioaktiv-markierten Aminosäuren (AS) könnte die Anforderungen erfüllen,

Mikroinfiltrate darzustellen, da sie im Gegensatz zur MRT die in ihrem Metabolismus veränderten Verbunde maligner Zellen durch die höhere Auflösungsgrenze direkt darstellen kann [45,95,98]. Hierzu stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Tracer zur Verfügung, welche sich jeweils nach den spezifischen pathophysiologischen Stoffwechselprozessen des darzustellenden Gewebes bzw. Malignoms richten.

Hierzu wird zunächst ein Positronen-emittierender Tracer intravenös appliziert. Anschließend wird dessen Verteilung im Organismus sowie eine mögliche lokale Akkumulation abgewartet. Beim darauffolgenden β^+ -Zerfall der Tracersubstanz werden nun Positronen freigesetzt, welche in Abhängigkeit von ihrer Energie nach 0,2 – 1,5 mm auf umliegende Elektronen treffen [45]. Der dabei stattfindende Prozess wird als Annihilation bezeichnet, wodurch zwei γ -Photonen mit einer Energie von 511 keV entstehen, welche in einem Winkel von 180° emittiert werden [45].

Nach einem bestimmten Zeitintervall, welches unter anderem vom jeweiligen Tracer abhängig ist, kann mittels den Patienten umgebenden Detektorringen das koinzidente Auftreffen der γ -Photonen an zwei gegenüberliegenden Positionen aufgezeichnet werden. Die Verbindungslinie zwischen diesen beiden Punkten am Detektorring wird als sogenannte „*line of response*“ bezeichnet. Anhand der zeitlichen und räumlichen Verteilung vieler dieser Koinzidenzen kann die räumliche Verteilung des Radiotracers im Organismus visualisiert und statische Parameter bezüglich der Distribution des Tracers erhalten werden [16]. (Abb. 1A und 1B)

So liefert die biologische Bildgebung quantifizierbare Informationen über die metabolische Aktivität der Zellen und damit ein indirektes Maß für deren Proliferation, wodurch in Kombination mit einer der radiologischen Bildgebungen, wie z.B. Computertomographie (CT) oder MRT, eine präzise anatomische Zuordnung der Aktivitätsverteilung innerhalb des Organismus erreicht werden kann [58].

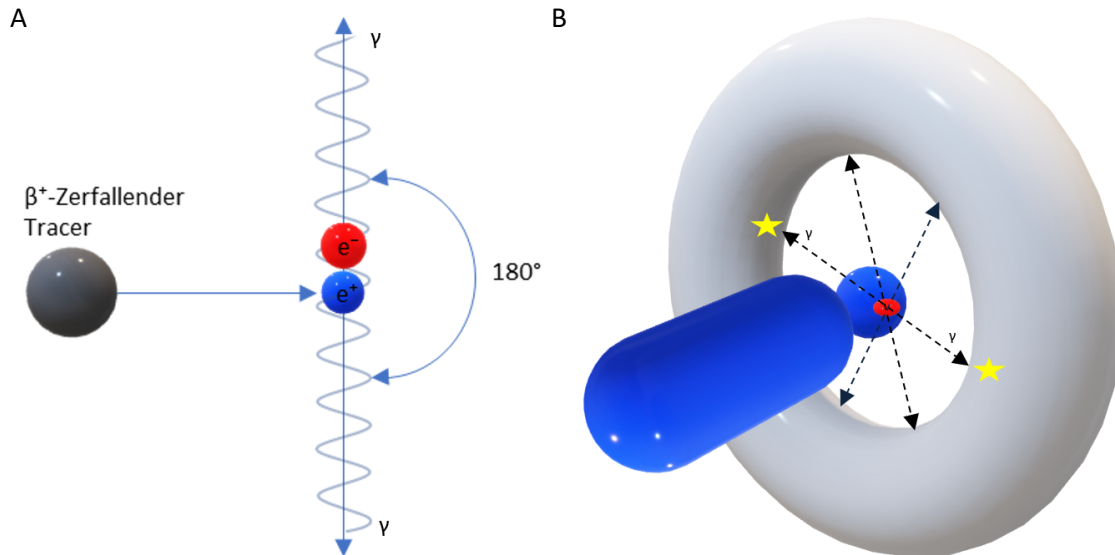


Abbildung 1: Mechanismus der Annihilation und Skizze des Ablaufs eines Positronen-Emissions-Tomographie-Scans (PET)

Annihilation nach β^+ -Zerfall (A): Nach dem Zerfall des Tracers trifft das Positron (e^+) auf ein umgebendes Elektron (e^-). Bei der daraufhin stattfindenden Annihilation kommt es unter Auslöschung von Elektron und Positron zur Emission von zwei γ -Quanten mit einer Energie von 511 keV in einem Winkel von 180° .

Skizze PET-Scan (B): Der Patient (blau) mit Hirntumor unbekannter Ätiologie (rot) wird nach i.v. Applikation des Tracers innerhalb der ringförmigen Detektoren (grau) positioniert. Durch die Anreicherung des Tracers im malignen Gewebe erfolgt hier eine vermehrte Annihilation mit γ -Quanten-Emission (Pfeile). Anschließend werden die Koinzidenzen dieser entlang der Lines of response aufgezeichnet (Sterne).

1.6.1. ^{18}F -Fluordesoxyglukose

Der in onkologischen Fragestellungen der Nuklearmedizin häufig verwendete Tracer ^{18}F -Fluordesoxyglukose (^{18}F -FDG) war einer der ersten Tracer, der auch zur Darstellung von Hirntumoren verwendet wurde [65,104].

Die Anreicherung von ^{18}F -FDG in Zellen beruht auf der aktiven Traceraufnahme über reguläre Glukose-Transporter auf der Zelloberfläche und der anschließenden Phosphorylierung des Tracers. Nach der Phosphorylierung kann der Tracer weder metabolisiert noch ausgeschleust werden und kumuliert deshalb in den Zellen [21].

Hierbei scheint die Tracer-Aufnahme von der metabolischen Aktivität der entsprechenden Zelle abhängig zu sein, wodurch sich normalerweise ein hoher *Uptake* in *high-grade* Gliomen, wie dem Glioblastom, ergibt [15]. Die hohe Aufnahme dieser Tumoren entsteht unter anderem aufgrund des erhöhten Energiebedarfs der schnell proliferierenden Zellen und des *Shifts* von der aeroben zur anaeroben Energiegewinnung, dem sog. Warburg-Effekt [93].

Die erhoffte positive Korrelation zwischen Tracer-Aufnahme und dem Malignitätsgrad des Glioms konnte bereits in klinischen Studien gezeigt werden [18,34].

Dennoch gibt es bedeutende Einschränkungen der ^{18}F -FDG-PET basierten neuronalen Bildgebung. Zum einen besitzt bereits das umgebende gesunde Hirngewebe eine hohe metabolische Grundaktivität und somit eine erhöhte Traceraufnahme, weshalb kleine Aktivitätsunterschiede nicht immer ausreichend darstellbar sind. Zum anderen kann die Tracer-Aufnahme innerhalb der Gliome, aber auch innerhalb der Subgruppe der Glioblastome stark variieren, wodurch der Tumor sowohl geringere, äquivalente bis hin zu deutlich erhöhten Tracer-Aufnahmen im Vergleich zum umgebenden Gewebe zeigen kann. In Folge dessen kann die exakte Konturierung der tatsächlichen Tumorausbreitung erheblich erschwert sein [15,63,95,104]. Zudem konnte eine erhöhte Traceraufnahme in inflammatorisch verändertem Gewebe festgestellt werden [45]. Dies veranschaulicht, warum, trotz der großen Bedeutung dieses Tracers bei der onkologischen Bildgebung, die Suche nach neuern Tracern, welche eine geringere neuronale Hintergrundaktivität zeigen, intensiv vorangetrieben wurde.

1.6.2. Aminosäuretracer ^{18}F -FET und ^{11}C -MET

Die erste Studie, welche die Darstellbarkeit maligner Hirntumoren mittels radioaktiv-markierter Aminosäuren zeigte, wurde von Hübner *et al.* im Jahre 1982 veröffentlicht [35]. Seit diesem Zeitpunkt wurden viele verschiedene Aminosäuretracer für die Darstellung von Hirntumoren entwickelt. Ein wesentlicher Vorteil bei der Verwendung von Aminosäuretracern liegt hierbei in der hohen Kontrastierung des Glioms gegenüber dem umgebenden gesunden Hirngewebe [45]. Gesundes Hirngewebe zeigt unter physiologischen Umständen nur eine sehr geringe Aufnahme und Metabolisierung von Aminosäuren. Maligne Zellen jedoch zeigen im Gegensatz dazu eine deutlich gesteigerte Aufnahme, was unter anderem auf die gesteigerte Expression von Transportproteinen zurückzuführen ist, welche die aktive Kumulation der Aminosäuren in den malignen Zellen erhöhen. Diese gesteigerte Expression konnte besonders unter widrigen Wachstumsumständen sowie bei einer erhöhten Zelldichte nachgewiesen werden [80]. Jedoch scheint die PET-Bildgebung nicht nur mit der gesteigerten Aminosäure-Aufnahme zu korrelieren, sondern ein indirektes Maß für eine gesteigerte Proteinbiosynthese zu sein [37]. Bei den hier zur Anwendung kommenden Aminosäuretracern handelt es sich um das jeweilige L-Isomer, da gezeigt werden konnte, dass die Aufnahme gegenüber dem D-Isomer um den Faktor 2,3- 2,4 gesteigert ist [8]. Bevorzugt kommen bei der Darstellung hochgradiger Gliome die Aminosäuretracer O-

(2- ^{18}F -Fluorethyl)-L-Tyrosin (^{18}F -FET) und ^{11}C -Methionin (^{11}C -MET) zur Anwendung:
(Abb.2)

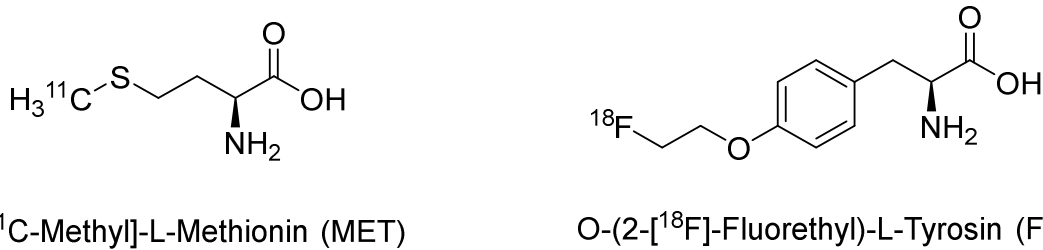


Abbildung 2: Strukturformeln der beiden Aminosäure-Tracer für die Positronen-Emissions-Tomographie

Ein für den klinischen Einsatz relevanter Unterschied zwischen diesen beiden Tracern liegt in der ungleichen Halbwertszeit der beiden verwendeten radioaktiven Isotope. So bedingt die kurze Halbwertszeit des ^{11}C -Isotops von ca. 20 min die Notwendigkeit eines an das nuklearmedizinische Zentrum angebundenen Zyklotrons zur Herstellung des Radiopharmakons, während das ^{18}F -Isotop durch seine längere Halbwertszeit von ca. 109 min einen Transport dieses Tracers ermöglicht [25,72]. Ansonsten bieten beide Aminosäuretracer ein hohes Kontrastverhältnis zwischen Hirntumor und gesundem Hirngewebe und ermöglichen somit eine gute Differenzierung von niedrig- und höhergradigen Gliomen gegenüber dem angrenzenden Hirngewebe [31,72].

Zur Konturierung des Tumors wird häufig der Aufnahmequotient der suspekten Läsion im Verhältnis zur Grundaufnahme eines unveränderten Areals der kontralateralen Hemisphäre herangezogen, die sogenannte „*Tumor-to-background-ratio*“ (TBR). Die Größe des auf diese Weise konturierten Tumolvolumens, dem sog. *biological tumor volume* (BTV), scheint dabei mit der Länge des Überlebens im weiteren Krankheitsverlauf zu korrelieren [73,91]. Zudem scheint die Aufnahme der Aminosäuretracer in engem Zusammenhang mit der Aufnahme von 5-Aminolävulinsäure zu stehen, wodurch bei einer PET-basierten Operationsplanung neben einer vollständigeren Resektion auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens beobachtet wurde [71]. Einen besonderen Stellenwert besitzt die PET mit Aminosäuretracern auch in der Rezidivsituation, wobei sie zur Differenzierung zwischen Progress und Pseudoprogess in den Verlaufskontrollen nach erfolgter Therapie mit Erfolg eingesetzt wird [12].

In weiteren Studien konnten beispielsweise Pauleit *et al.* zeigen, dass unter Verwendung einer TBR von 1,6 die FET-PET eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 81% aufwies. Bei der alleinigen Bildgebung mittels MRT konnte zwar eine hohe Sensitivität von 96% nachgewiesen werden, deren Spezifität war jedoch mit 53% vergleichsweise

niedrig. Allein mit Hilfe der Kombination beider bildgebender Verfahren konnte sowohl eine hohe Sensitivität (93%) als auch hohe Spezifität (94%) erreicht werden [66].

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Aminosäure-Tracer in der PET nicht nur bei der Bestimmung der Tumorausbreitung hilfreich sind, sondern auch wesentliche Vorteile gegenüber weiteren Bildgebungen bei der Unterscheidung von Gliomrezidiv und Pseudoprogess, der Evaluation des Therapieansprechens sowie der Gradierung eines Glioms bieten können [3].

1.7. Therapie

Beginnend mit dem bildmorphologisch gestützten Verdacht auf das Vorliegen eines Glioblastoms sollte die weitere Therapieplanung in einem interdisziplinären Tumorboard unter Beteiligung aller mitwirkenden Fachgebiete diskutiert und nachfolgend unter Berücksichtigung neu gewonnener Informationen reevaluiert werden. Zur bestmöglichen Therapie und Begleitung des Patienten sollten die Fachgebiete der Neuroradiologie, der Neurochirurgie, der Neuropathologie, der Neurologie, der Strahlentherapie, der Onkologie und der Psychoonkologie sowie der Rehabilitationsmedizin interdisziplinär zusammenarbeiten [75].

1.7.1. Histologische und molekulargenetische Sicherung und Aufarbeitung der Diagnose

Die definitive Sicherung des Befundes erfolgt mittels histologischer und molekulargenetischer Analyse des bei neurochirurgischer Durchführbarkeit durch operative Entfernung gewonnenen Resektionspräparats oder bei fehlender Umsetzbarkeit anhand stereotaktischer Stanzbiopsien des suspekten Herds [86].

Dabei sollte darauf geachtet werden, dass bestimmte Qualitätskriterien bei der Gewinnung und Auswertung der histologischen Präparate eingehalten werden, um die Möglichkeit einer falschen Gradierung zu minimieren. Häufig werden bei Glioblastomen auch Tumorareale mit histologisch weniger malignen Phänotypen gefunden, weshalb ausreichend große und sich hinsichtlich der Lokalisation ihrer Entnahme unterscheidende Präparate erforderlich sind [30].

Bei der histologischen Untersuchung des Präparats präsentiert sich das Glioblastom als eine entdifferenzierte Neoplasie astrozytären Ursprungs, die neben zytologischen Atypien, Anaplasien und mitotischer Aktivität obligatorisch zusätzlich mikrovaskuläre Proliferation und/oder Nekroseareale aufweisen muss, um als solches klassifiziert werden zu können [53].

Zusätzlich werden eine Reihe von molekulargenetischen und immunhistochemischen Biomarkern erhoben, die wichtige Informationen zu Therapieplanung, Therapieansprechen, Ätiologie des Tumors oder der Einteilung des Patienten in eine prädiktive Gruppe liefern [86].

Die Bedeutung dieser molekulargenetischer und immunhistochemischer Merkmale steht seit Jahren im Fokus neuroonkologischer Forschung bei hirneigenen Tumoren. So können diese Merkmale nicht nur in ihrer Funktion als prädiktive Faktoren, wie beispielsweise die MGMT-Promotor-Methylierung, die das verbesserte therapeutische Ansprechen auf eine Chemotherapie mit dem Zytostatikum Temozolomid anzeigt, sondern auch in ihrer Funktion als prognostische Faktoren, bei denen der Einfluss von Mutationen in den IDH1 und IDH2 Genen gezeigt werden konnte, dienen. Nicht zuletzt war bereits während der Durchführung der hier zugrunde liegenden Studie seitens der führenden Fachgesellschaften die Tendenz zu erkennen, bei der damals erwarteten WHO-Klassifikation den Stellenwert der molekulargenetischen und immunhistochemischen Biomarker auf Grund ihres hohen prognostischen Wertes bei der Klassifikation der hirneigenen Tumoren in höherem Maße als die bisher wegweisenden histopathologischen Besonderheiten zu berücksichtigen.

Auf eine histologische Sicherung sollte nur in speziellen Ausnahmesituationen verzichtet werden. Dazu gehören besonders multimorbide Patienten, die mangels körperlicher Belastbarkeit die diagnostischen Prozeduren nicht durchlaufen können und deren bildmorphologischer Befund therapieverändernde Differenzialdiagnosen weitestgehend ausschließt [59].

1.7.2. Molekulargenetische Eigenschaften

Eine der molekulargenetischen Eigenschaften, die bei der Auswertung der gewonnenen Präparate untersucht werden sollte, ist eine Mutation im Isocitrat-Dehydrogenase 1 Gen (IDH1 Gen) oder im Isocitrat-Dehydrogenase 2 Gen (IDH2 Gen). Dabei machen die Mutationen im IDH1 Gen über 96% aller IDH-Mutationen aus, während Mutationen im IDH2 Gen nur in einem sehr geringen Teil der IDH-Mutationen auftreten [41].

Dabei kann eine Mutation im IDH1 Gen als Hinweis auf die Ätiologie des Glioblastoms durch Transformation eines Glioms aus einem Grad II Astrozytom oder einem anaplastischen Astrozytom (Grad III) zu einem sekundären Glioblastom gesehen werden (> 80% bei sekundären GBMs; < 5% bei primären GBMs) [10,62,75,90,96,106].

Die IDH1 R132H Mutation als die häufigste Mutation, welche bei vielen sekundären Glioblastomen auftritt, kann mittlerweile immunhistochemisch nachgewiesen werden,

was einen bedeutenden Vorteil gegenüber den IDH2-Mutationen oder Mutationen an anderen Positionen im IDH1 Gen darstellt, da diese aufwendig mittels Gensequenzierung nachgewiesen werden müssen [14,27,75].

So konnten unter anderem Hartmann *et al.* in einer Studie mit 382 Patienten nachweisen, dass Patienten mit anaplastischen Astrozytomen, bei denen eine Mutation im Codon 132 der IDH1 nachgewiesen werden konnte, eine signifikant bessere Prognose hatten als Patienten, die einen nach histologischen Kriterien als Glioblastom zu klassifizierenden Hirntumor aufwiesen, bei welchem keine Mutation im genannten Gen nachgewiesen werden konnte [27,52].

1.7.3. O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase

Hegi *et al.* konnten mit dem Methylierungsstatus des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Promotors (MGMT-Promotor) einen epigenetischen Marker etablieren, dem ein signifikanter prädiktiver Wert hinsichtlich des Ansprechens des Glioms auf eine Therapie mit dem alkylierenden Zytostatikum Temozolomid nachgewiesen werden konnte [28,29].

So zeigte die Studie bei Patienten, die einen methylierten MGMT-Promotor aufwiesen, eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens, wenn diese eine Radiochemotherapie anstatt einer alleinigen Radiotherapie erhielten [28]. Bei fehlender Methylierung des MGMT-Promotors konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden [28].

Der Effekt beruht auf der Partizipation der MGMT bei den zytologischen Reparaturvorgängen der durch das Zytostatikum induzierten Defekte in der DNA. Bei regulärer Expression durch einen unmethylierten Promotor ist die MGMT in der Lage, die Effekte der Therapie in erheblichem Ausmaß zu reduzieren. Durch die Methylierung des Promotors wird die Synthese der O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase reduziert und somit die Reparatur der alkylierten Basen erschwert, was in Folge zu einer Potenzierung der zytotoxischen und proapoptotischen Effekte des verwendeten Chemotherapeutikums führt [48,60].

Durch ausgewählte multimodale Therapieansätze konnte in Studien für diese Patientengruppe, die einen methylierten MGMT-Promotor aufwiesen, eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf bis zu 48 Monate erreicht werden [32].

In einer weiteren Studie wurde eine signifikante Koinzidenz der Merkmale „Methylierung im MGMT Promotor“ und „Mutation des IDH1 Gens“ gezeigt, wobei

jedoch auch die individuelle Bedeutung dieser Charakteristika als unabhängige prognostische Merkmale erneut bestätigt werden konnte [79].

1.7.4. Operation

Die empirische Erfahrung aus klinischen Studien hat die neurochirurgische Entfernung des Tumors als Goldstandard bei der Initialtherapie von Glioblastompatienten etabliert [43,86,101].

Nach Möglichkeit sollte eine möglichst vollständige Resektion des vorhandenen Tumors unter gleichzeitiger Minimierung des Risikos neurologischer Defizite angestrebt werden [100], wobei aber auch durch eine Reduktion der Tumormasse eine Verbesserung der durch den erhöhten intrakraniellen Druck bedingten Symptomatik erreicht werden konnte [2,81]. Wenn eine primäre Resektion des Tumors, beispielsweise bei Befall motorischer Areale oder zentral gelegener Regionen des Gehirns nicht möglich ist, was etwa auf jedes vierte Glioblastom zutrifft, sollte lediglich eine Biopsie zur histologischen Sicherung des Befundes durchgeführt werden [75].

Dennoch bedarf es nach den Ergebnissen von Kreth *et al.* einer vollständigen Resektion des Tumors, um eine Verlängerung des Gesamtüberlebens der Glioblastompatienten erreichen zu können [42]. Lacroix *et al.* konnten diesen Effekt entsprechend einer Resektion von 98% der ursprünglich vorhandenen Tumormasse ebenfalls zeigen [43].

Durch die Einführung einer auf 5-Aminolävulinsäure gestützten Tumorentfernung konnte die neurochirurgische Therapie weiter verbessert werden und so sowohl die Anzahl kompletter Resektionen erhöht als auch das progressionsfreie Überleben verlängert werden [85]. Nicht zuletzt durch die Integration weiterer Verfahren, wie des intraoperativen *stimulations-mapping*, konnte die Vollständigkeit der Resektionen unter Minimierung möglicher iatrogener Folgeschäden maximiert und die Sicherheit der Operation weiter verbessert werden [78].

1.7.5. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist ein zentraler Bestandteil der primären Behandlung von Glioblastomen. Zum einen bietet sie eine Therapiemöglichkeit bei Glioblastomen, die primär als inoperabel eingestuft werden, und zum anderen ist sie ein integraler Bestandteil des multimodalen Behandlungskonzepts in der adjuvanten Behandlung von operierten Patienten [59]. So konnten Laperriere *et al.* einen hoch signifikanten Überlebensvorteil in dem Studienarm mit Radiotherapie nach erfolgter Operation gegenüber dem Studienarm mit alleiniger operativer Therapie nachweisen [46].

1.6.5.1. Bestrahlungsplanung

Besonders die Art der Bestrahlungsplanung hat sich im Laufe der Zeit immer wieder an durch Integration neuer Bildgebungen gewonnene neue Erkenntnisse über die makro- und mikroskopische Tumorausbreitung anpassen müssen [46]. So wurden Glioblastome historisch, bevor die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie Einzug in den klinischen Alltag hielten, in den meisten Zentren mittels Ganzhirnbestrahlung behandelt. Jedoch resultierten daraus hohe Strahlenbelastungen für das gesamte Gehirn sowie naher Risikoorgane und damit assoziierte therapeutische Nebenwirkungen [33]. Durch die weitere Erkenntnis, dass 90% der Rezidive ipsilateral der primären Tumorlokalisation auftraten und eine Vielzahl von diesen innerhalb weniger Zentimeter von der ursprünglichen Läsion lokalisiert war, erschien der Bedarf einer anatomisch adaptierten, lokalen Bestrahlung groß [33,94].

Mit dem anschließenden Nachweis, dass eine gezielte Bestrahlung mit 2,0 cm Sicherheitsrandsaum zu keinem schlechteren Ergebnis als bei einer Ganzhirnbestrahlung führte, wurde die Glioblastomtherapie zu Gunsten der fokalen Bestrahlung angepasst [46].

Zusätzlich konnten durch technische Fortschritte in der Bestrahlungsapplikation durch die Einführung von *3D-Conformal Radiotherapy* (3D-CRT), *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT) und *Volumetric Modulated Arc Radiotherapy* (VMAT) komplexere Bestrahlungspläne erstellt und modulierte Dosen präziser appliziert werden [59].

Besonders bei Patienten, bei denen das zu bestrahlende Volumen in enger räumlicher Beziehung zu mehreren Risikoorganen steht, kann die IMRT zu geringeren Maximaldosen dieser Strukturen sowie einer verminderten Dosisbelastung des gesunden peritumoralen Hirngewebes führen [4,50].

Die VMAT bietet vergleichbare Vorzüge wie die IMRT, zeichnet sich jedoch durch ihre Applikationsgeschwindigkeit gegenüber der IMRT aus [59].

Im Rahmen der Bestrahlungsplanungs-CT wird eine patientenindividuelle thermoplastische Maske angefertigt, um eine möglichst gute Reproduzierbarkeit der genauen Patientenlagerung bei den folgenden Bestrahlungssitzungen zu ermöglichen. Darüber hinaus trägt die regelmäßige Kontrolle der Lagerung mittels Cone-Beam-CT wesentlich zur Qualitätssicherung der Bestrahlungsapplikation bei.

1.6.5.2 Bestrahlungsdosis

Grundsätzlich werden sowohl die applizierte Gesamtdosis als auch die Dosen der einzelnen Fraktionen in der SI-Einheit Gray (Gy) angegeben. Bei der Suche nach der optimalen Gesamtdosis und Fraktionierung wurden eine Vielzahl unterschiedlicher Therapieregime evaluiert. Es zeigte sich, dass eine Dosis von 60,0 Gy bei Applikation in Einzelfraktionen von 2,0 Gy an fünf aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche den optimalen Ausgleich zwischen gewünschtem Therapieeffekt und zu erwartenden Nebenwirkungen erbringt [46].

So führte die Therapie mit 45,0 Gy in 20 Fraktionen zu einer signifikanten Reduktion der Überlebensparameter der behandelten Patienten [9].

Studienprotokolle, die höhere Gesamtdosen verwendeten, konnten entweder keinen Vorteil in den prognostischen Endpunkten feststellen oder wiesen eine starke Zunahme von Radiotherapie-assoziierten Nebenwirkungen auf [9]. So konnte zwar bei einer Bestrahlungsdosis von 90,0 Gy das Überleben des Patientenkollektivs um 5 bis 6 Monate gesteigert werden, dabei handelte es sich aber lediglich um eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und nicht um eine Heilung. Die Lebensqualität der Patienten wurde jedoch zum einen durch radiogene Effekte und zum anderen durch die aus einer erhöhten Steroidgabe resultierenden Nebenwirkungen deutlich eingeschränkt. [23,92]

Eine besondere Situation ergibt sich bei Patienten über 70 Jahren, auf welche die bisherigen Ergebnisse nur eingeschränkt übertragen werden können. So konnte zunächst gezeigt werden, dass bei dieser Patientengruppe eine akzelerierte Radiochemotherapie mit reduzierter Gesamtdosis, wie z.B. 34,0 Gy in zehn Fraktionen von jeweils 3,4 Gy, gegenüber der Standardradiotherapie vorteilhaft ist [55]. Zudem erwies sich die alleinige Chemotherapie mit Temozolomid bei den Patienten über 70 Jahren und gleichzeitig bestehender MGMT-Promotor Methylierung als weitere gleichwertige Alternative zur akzelerierten Radiotherapie [55]. In einer aktuellen Studie konnte, aufbauend auf den eben dargestellten Ergebnissen, gezeigt werden, dass die kombinierte Radiochemotherapie, bestehend aus akzelerierter Radiotherapie von 40,0 Gy in 15 Fraktionen und Chemotherapie mit Temozolomid, den aktuellen Therapiestandard für ältere Patienten darstellen sollte [67]. Hierdurch kann die Länge des Bestrahlungszeitraums und die mit der Therapie assoziierte Belastung an die individuelle Fitness des Patienten angepasst werden.

1.7.6. Chemotherapie

Durch die Integration einer konkomitant zur Radiotherapie und anschließend adjuvant fortgeführten Chemotherapie konnte eine weitere Verbesserung der Überlebenszeiten von Glioblastompatienten erreicht werden [84,88].

Nach aktuellen Leitlinien wird Temozolomid als Chemotherapeutikum der Wahl bei Patienten unter siebzig Jahren verwendet. Bei älteren Patienten wird zusätzlich die Fitness in den Entscheidungsprozess miteinbezogen [59]. So zeigten Stupp *et al.* 2005 sowie in einer späteren Studie 2009 eine Verlängerung des medianen Überlebens der Patientengruppe, die täglich 75 mg/m^2 KOF Temozolomid konkomitant zur Radiotherapie während des gesamten Zeitraums der Bestrahlungsdauer und zusätzlich sechs weitere Zyklen Temozolomid $150\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ KOF adjuvant erhielten, gegenüber der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie (14,6 Monate vs. 12,1 Monate). Das relative Risiko für einen Patienten unter Radiochemotherapie mit Temozolomid, an der Tumorerkrankung zu versterben, konnte gegenüber der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie gleichzeitig um 37% gesenkt werden [87,88].

Die beobachteten Zytostatikum-assoziierten Nebenwirkungen blieben dabei vergleichsweise gering ausgeprägt [88].

2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, den Stellenwert einer PET mit dem Aminosäure-tracer ^{18}F -Fluorethyltyrosin als komplementäre Bildgebung für die Bestrahlungsplanung bei nicht vorbehandelten Glioblastompatienten retrospektiv zu untersuchen. Dies geschah unter dem Gesichtspunkt, dass die PET in der Darstellung des disseminierten mikroinvasiven Wachstumsmusters, das diese Tumoren typischerweise aufzeigen, den nach dem bisherigen Standard verwendeten Bildgebungen MRT und CT überlegen zu sein scheint. Es wäre jedoch zu erwarten, dass aus analoger Anwendung gängiger Randsäume bei der Bestrahlungsplanung sehr große Bestrahlungsvolumina resultieren würden. Diese würden dann aufgrund der Größe des bestrahlten Hirngewebes und der damit einhergehenden steigenden Toxizität der Bestrahlung die Umsetzbarkeit und den Nutzen für den Patienten in Frage stellen. Es sollte folglich untersucht werden, ob für die Bestrahlungsplanung mittels FET-PET ein an diese Bildgebung adaptierter Randsaum verwendet werden könnte, ohne dabei die Qualität der Bestrahlung zu reduzieren.

Vor diesem Hintergrund wurden im Rahmen dieser Abhandlung verschiedene mögliche Randsäume bei der auf MRT/CT alleine, FET-PET alleine oder der komplementären Verwendung von MRT/CT und FET-PET basierenden Bestrahlungsplanung nach den folgenden Punkten evaluiert:

- Kleinster Randsaum, der ausreicht, um das spätere Rezidiv vollständig in das Bestrahlungsvolumen einzuschließen.
- Vergleich der Bestrahlungsvolumina, die aus der Anwendung dieser minimalen Randsäume resultieren.
- Rezidivmusteranalyse definierter standardisierter Randsäume mit dem Ziel, trotz der Reduktion der Randsäume keine *marginalen* Rezidive zu erzielen.
- Vergleich der Bestrahlungsvolumina, die aus der Anwendung der mittels Rezidivmusteranalyse ermittelten standardisierten Randsäume resultieren, mit dem aktuellen Goldstandard der MRT/CT-basierten Planung.

3. Material und Methodik

3.1. Patientenauswahlkriterien

Mit Hilfe einer Datenbankabfrage wurden in einem ersten Schritt alle Patienten ausgewählt, die im Zeitraum zwischen Mai 2009 und August 2016 am Universitätsklinikum der LMU München aufgrund eines Glioblastoms in der Klinik für Radioonkologie strahlentherapeutisch behandelt wurden.

Basierend auf dieser Vorauswahl wurden die einzelnen Patientenakten sondiert und anhand der folgenden Kriterien für das endgültige Studienkollektiv selektiert.

Die eingeschlossenen Patienten mussten zum Zeitpunkt der Therapie volljährig sein.

Alle Patienten mussten ein neu diagnostiziertes Glioblastom aufweisen, d.h. es wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, bei denen ein Hirntumor unabhängig von dessen Entität in der Vorgeschichte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Glioblastoms bekannt war und/oder dieser bereits unabhängig von der Therapiemodalität (Operation, Chemotherapie, Radiotherapie etc.) vorbehandelt wurde.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Strahlenbelastung des Gehirns aufgrund einer therapeutischen Intervention z.B. durch Bestrahlung eines Nasopharynxtumors nachweisbar war, um mögliche Effekte einer Vorbehandlung auf die eigentliche Glioblastomtherapie zu vermeiden.

Anhand des KPS als Kriterium der Patientenfitness wurden Patienten mit einem KPS <70 zum Zeitpunkt des Therapiebeginns ausgeschlossen, da für diese bereits alleine auf Grund der schlechten physischen Verfassung und den damit einhergehenden Einschränkungen in der Therapierbarkeit ein beschleunigter Krankheitsverlauf zu erwarten war.

Patienten mit bekannter aktiver neoplastischer Komorbidität, unabhängig von deren Lokalisation, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Als wesentliches Einschlusskriterium musste ein ^{18}F -FET-PET vor Beginn der Bestrahlung durchgeführt worden sein. Dabei wurde darauf geachtet, dass zwischen der PET und der ersten Bestrahlungsfraction nicht mehr als 34 Tage lagen, um eine möglichst hohe Kongruenz der Tumorkonfiguration unter Berücksichtigung der hohen Wachstumskinetik dieser Tumoren gewährleisten zu können.

In der weiteren Therapie mussten alle Patienten eine konkomitante Radiochemotherapie mit dem alkylierenden Zytostatikum Temozolomid gemäß EORTC/NCIC-Regime erhalten. Patienten, die davon abweichende Therapieschemata erhielten, oder bei denen die Therapie auf Grund unerwarteter Komplikationen vorzeitig abgebrochen werden musste, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Zusätzlich mussten alle Patienten für die Durchführbarkeit der Rezidivmusteranalyse ein Rezidiv gemäß den RANO-Kriterien in den regelmäßigen Bildgebungen mittels MRT während des *Follow-up* aufweisen [102]. Bei Patienten, bei denen der früheste Progress anhand einer FET-PET festgestellt wurde und diese Bildgebung für die folgende Rezidivmusteranalyse diente, wurde zusätzlich geprüft, ob die als Rezidiv deklarierte Veränderung auch im weiteren Krankheitsverlauf in mindestens einem der Folge-MRTs als solches nach den RANO Kriterien verifizierbar war.

3.2. Radiotherapie

Alle Patienten erhielten eine fraktionierte Strahlentherapie nach dem aus der EORTC-Studie 26981/22981, NCIC CE3 anerkannten Schema, wobei eine Gesamtdosis von 60,0 Gy verabreicht wurde. Die einzelnen Fraktionen wurden in täglichen Abständen über einen Zeitraum von sechs Wochen appliziert. Die tägliche Einzeldosis betrug hierbei jeweils 2,0 Gy.

Lediglich in einem Fall wurden 10,0 Gy in fünf Fraktionen von jeweils 2,0 Gy in Form eines integrierten Boosts auf das GTV verabreicht, wobei die restlichen 50,0 Gy wiederum gemäß den bereits beschriebenen Schemata appliziert wurden.

Als Grundlage der Bestrahlungsplanung wurde wenige Tage vor der ersten Radiatio ein Planungs-CT mit einer Schichtdicke von 1,0 mm bis 3,0 mm angefertigt. Im Rahmen des Planungs-CT erfolgte zudem die individuelle Anfertigung einer thermoplastischen Maske. Dieses Verfahren verbesserte die Reproduzierbarkeit der exakten Patientenposition während den nachfolgenden Einzelbestrahlungen. Hierbei wurde auf die genaue Lagerung gemäß dem internen Standard, bei der sich die Sagittalebene des Patienten senkrecht zum Tisch befindet, geachtet. Zudem wurde die Lagerung in regelmäßigen Abständen mittels *Cone-Beam-CT* überprüft.

Die gewonnenen CT-Daten wurden anschließend in die Planungssoftware Oncentra External Beam® (Version 4.5.2, Nucletron, 3905 TH Veenendaal, Niederlande) geladen und mit prä- und postoperativen MRT-Sequenzen in T1-Wichtung, jeweils kontrastmittelverstärkt und falls verfügbar auch nativ, zur besseren Darstellung des

Tumors, sowie in T2-Wichtung inklusive FLAIR-Sequenz zur Beurteilung der ödematösen Umgebungsreaktion, mittels einem halbautomatischen *fusions-tool* fusioniert. Die erzeugten Fusionen wurden nochmals überprüft und, falls nötig, manuell nachkorrigiert.

Basierend auf den kombinierten Bildinformationen wurden von erfahrenen Radioonkologen die Zielstrukturen analog zu den folgenden Empfehlungen in die Fusionsbildgebungen eingezeichnet: [87]

Das *gross tumor volume* (GTV) wurde sowohl in der Primärsituation als auch postoperativ als der kontrastmittelaufnehmende Anteil in kontrastmittelgestützter T1-Wichtung definiert. Zusätzlich wurde im Falle einer postoperativen Darstellung die Resektionshöhle vollständig eingeschlossen.

Das *clinical target volume* (CTV) bestand aus dem GTV plus einem dreidimensionalen Sicherheitsrandsaum von mindestens 2,0 cm. Dieser Sicherheitsrandsaum wurde jeweils individuell gezielt erweitert, sodass das umgebende Begleitödem in T2-Wichtung oder FLAIR-Sequenz durch das CTV umschlossen wurde. Zudem wurde das CTV an die gegebenen anatomischen Strukturen, wie z.B. Risikoorgane oder knöcherne Strukturen, entsprechend der empfohlenen Standards adaptiert [59].

Das *planning target volume* (PTV) wurde aus dem CTV anhand einer dreidimensionalen Expansion um 0,5 cm unter Berücksichtigung der anatomischen Umgebungsstrukturen generiert.

Des Weiteren wurden weitere für die Planung relevante Strukturen wie die Außenkontur, Gehirn, Hippocampus beidseits, Augen und Augenlinsen beidseits, Hirnstamm, Chiasma, Sehnerv beidseits, Cochlea beidseits und Tränendrüse beidseits in der Bildgebung konturiert.

Die individuellen Höchstdosen der einzelnen Risikoorgane wurden in Abwägung des erhofften Nutzens mit den möglichen entstehenden Nachteilen bei Funktionseinschränkung des betroffenen Organs soweit möglich bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigt. Für die Bestrahlung wurde in allen Fällen ein Linearbeschleuniger mit einer Dosisleistung von 6 MV verwendet.

3.3. Chemotherapie und *Follow-up*

Gemäß diesem Standard erhielten alle Patienten der Studie täglich konkomitant zu den einzelnen Bestrahlungen Temozolomid (75 mg/m²KOF/d). Nach Beendigung der

Radiotherapie wurde eine adjuvante Chemotherapie fortgeführt, wobei 150 bis 200 mg/m²KOF Temozolomid über fünf Tage in Intervallen von 28 Tagen verabreicht wurden.

Während des Follow-up wurden regelmäßige Verlaufskontrollen in Form von MRT- oder FET-PET-Untersuchungen durchgeführt. Die erste Verlaufsbildgebung erfolgte normalerweise vier bis sechs Wochen nach der letzten Bestrahlung und wurde bei unauffälligem Befund in regelmäßigen Abständen von drei Monaten wiederholt.

Bei auffälligen Befunden in einer der Bildgebungen während des *Follow-up* wurden Rezidive anhand der RANO-Kriterien definiert.

3.4. Statische ¹⁸F-FET-PET Aufnahme

Alle verwendeten FET-PET Datensätze wurden von der nuklearmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums München nach internem Protokoll homogen erstellt. Bei allen Patienten wurden die statischen PET Aufnahmen mittels eines Siemens ECAT EXACT HR+ Scanners (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) erstellt, nachdem zuvor 180 MBq ¹⁸F-FET intravenös appliziert wurden. Hierbei mussten alle Patienten für mindestens sechs Stunden vor Durchführung des PET-Scans nüchtern bleiben, um einheitliche metabolische Bedingungen sicherzustellen. Der anschließende Scan erfolgte für ca. 40 Minuten nach i.v. Applikation des Tracers.

In den prä- oder postoperativ gewonnenen FET-PET Datensätzen wurden anschließend BTVs halbautomatisch erstellt. Hierzu wurde das Verhältnis aus dem mittleren standardisierten Aufnahmewert des Tumors und dem basalen Aufnahmewert des gesunden Hirngewebes, welcher an einem sich in Bildgebung unauffällig präsentierenden korrespondierenden Ort der kontralateralen Hemisphäre gemessen wurde, bestimmt. Ein Quotient von $TBR \geq 1,6$ bzw. $TBR \geq 1,8$ wurde hierbei für die weitere Auswertung verwendet.

Anschließend wurden die PETs mit den bestehenden MRT- und CT-Bildgebungen aus der Bestrahlungsplanung halbautomatisch fusioniert. Die so erstellten Fusionen wurden von einem Radioonkologen erneut auf die Genauigkeit kontrolliert und bei Bedarf optimiert. Anhand der Fusionen konnten nun die halbautomatisch erzeugten BTVs in Kooperation zwischen den Abteilungen der Nuklearmedizin und Radioonkologie an die anatomische Situation, wie angrenzende ossäre Strukturen des Schädels, analog zu den weiteren Zielstrukturen GTV, CTV und PTV angepasst werden, um die Vergleichbarkeit der Volumina zu gewährleisten.

Die so gewonnenen biologischen Tumervolumina wurden entsprechend der zugrunde liegenden minimalen TBR als $BTV_{1,6}$ bzw. $BTV_{1,8}$ bezeichnet.

3.5. Kombinationsvolumina PET und MRT

In einem weiteren Schritt wurden nun erweiterte Grundvolumina erstellt, welche sowohl die Tumorkonturierung aus MRT- als auch aus PET-Informationen berücksichtigen. Diese Kombinationsvolumina wurden entsprechend der nachfolgenden Formeln definiert:

$$(1) \quad GTV_{MRT+PET(1,6)} = GTV_{MRT} \cup BTV_{1,6}$$

$$(2) \quad GTV_{MRT+PET(1,8)} = GTV_{MRT} \cup BTV_{1,8}$$

3.6. Molekulargenetische und immunhistochemische Merkmale

Die Bestimmung der molekulargenetischen und immunhistochemischen Parameter erfolgte anhand der operativ gewonnenen Resektionspräparate. Die MGMT-Promotor-Methylierung wurde zur genauen Bestimmung sowohl mittels methylierungs-spezifischer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) als auch durch *Sequencing-Analysen* durchgeführt. Mutationen im IDH1 Gen und IDH2 Gen wurden mittels Immunhistochemie oder Gensequenzierung untersucht. Des Weiteren wurde mit dem Antigen Ki-67 ein wichtiger Proliferationsmarker erhoben, der als Indikator für die Aggressivität eines Tumors gesehen werden kann.

3.7. Rezidivmusteranalyse

3.7.1. Auswertung der Rezidivbildgebung

Alle Patienten wurden im Rahmen der Nachkontrolle regelmäßig mittels Bildgebung (MRT bzw. FET-PET) auf einen möglichen Progress überwacht.

Die früheste Bildgebung, auf der ein nach RANO-Kriterien definierter Progress zu beobachten war, wurde für die weitere Auswertung verwendet. Dazu wurde diese, das Rezidiv in seiner frühen Form darstellende Bildgebung ebenfalls in den bestehenden Fall eingefügt und mit den bereits koregistrierten MRT-, CT- und PET-Bildgebungen aus der Primärsituation fusioniert. Die erzeugte Fusion wurde wiederum auf Genauigkeit kontrolliert und ggf. durch einen Radioonkologen angepasst. Anschließend konnten nun die Rezidive anhand der Gesamtheit der Bildinformationen manuell eingezeichnet werden.

3.7.1.1. Konturierung der MRT-Daten

Die Konturierung der Rezidive in den MRT-Datensätzen erfolgte analog zu der in der Primärsituation geschilderten Vorgehensweise basierend auf der nativen und kontrastmittelverstärkten T1-Wichtung sowie ergänzenden Informationen aus T2/FLAIR-Sequenzen. Um die Validität der konturierten Strukturen zu erhöhen, wurden diese erneut von einem erfahrenen Radioonkologen kontrolliert und anschließend gemäß der Konsensentscheidung angepasst.

3.7.1.2. Konturierung der PET Daten

Zur Definition der Rezidive in den FET-PET-Datensätzen wurde ferner ein semiautomatischer Algorithmus zur Erstellung von Rezidiv-BTVs basierend auf den TBRs von $\geq 1,6$ verwendet und anschließend eine anatomische Adaptation durchgeführt.

3.7.2. Topographische Klassifikation der Rezidive

Nach Konturierung und anatomischer Adaptation der Rezidive wurden diese zur näheren Klassifikation in topographische Subgruppen eingeteilt. Unterschieden wurde hierbei einerseits, in welcher der beiden Hemisphären das Rezidiv lokalisiert war. Andererseits wurde der Tumor einer topographischen Hirnregion zugeordnet, wobei zwischen frontal, temporal, parietal, okzipital, insulär und zentral unterschieden wurde. Sowohl bei der Zuordnung bezüglich der Hemisphäre als auch bezüglich der Hirnregion wurde der Tumor bei multifokaler oder bei grenzüberschreitender Ausbreitung der Region zugeordnet, die den volumenmäßig größten Anteil des Tumors beinhaltete.

3.7.3. Minimale Randsäume (mR)

Ausgehend von den Grundvolumina GTV, BTV_{1,6}, BTV_{1,8}, GTV_{MRT+PET(1,6)} und GTV_{MRT+PET(1,8)} sollte bestimmt werden, welche Randsäume grundsätzlich ausreichend gewesen wären, um das spätere Rezidiv vollständig innerhalb des fiktiven Bestrahlungsvolumens einzuschließen.

Hierzu wurden die Grundvolumina GTV, BTV_{1,6}, BTV_{1,8}, GTV_{MRT+PET(1,6)} und GTV_{MRT+PET(1,8)} jeweils in Schritten von 0,5 mm vergrößert, bis letztendlich das Rezidivvolumen zu > 95% innerhalb des neu erstellten, fiktiven Bestrahlungsvolumens lag.

Diese fiktiven Bestrahlungsvolumina wurden in einem weiteren Schritt an die Außenkontur des Patienten angepasst, sodass lediglich die gemeinsame Schnittmenge von Außenkontur und fiktivem Bestrahlungsvolumen für die Volumenbestimmung des

Bestrahlungsvolumens verwendet wurde. Dies soll an einem fiktiven Beispiel für ein beliebiges GTV mit einem minimalen Randsaum von 7,5 mm gezeigt werden:

$$\text{Bsp. (1)} \quad \text{GTV}_{+7,5 \text{ mm}} (\text{adaptiert}) = \text{Außenkontur} \cap \text{GTV}_{+7,5 \text{ mm}}$$

Auf diese Weise wurden für jeden Fall für sämtliche Grundvolumina GTV, BTV_{1,6}, BTV_{1,8}, GTV_{MRT+PET(1,6)} und GTV_{MRT+PET(1,8)} ein Wertepaar bestehend aus minimalem Randsaum (mm)

(mR-GTV, mR-BTV_{1,6}, mR-BTV_{1,8}, mR-GTV_{MRT+PET(1,6)} und mR-GTV_{MRT+PET(1,8)})

und Volumen (cm³)

({mR}GTV, {mR}BTV_{1,6}, {mR}BTV_{1,8}, {mR}GTV_{MRT+PET(1,6)} und {mR}GTV_{MRT+PET(1,8)})

des resultierenden fiktiven Bestrahlungsvolumens vermerkt und später für die Auswertung verwendet.

3.7.4. Standardisierte Randsäume (sR)

In einem weiteren Schritt sollten für den klinischen Alltag mögliche, standardisierte Randsäume und die daraus resultierenden fiktiven Bestrahlungsvolumina erstellt werden, um diese anschließend mittels Rezidivmusteranalyse vergleichen zu können.

Zu diesem Zwecke wurden die Grundvolumina GTV, BTV_{1,6}, BTV_{1,8}, GTV_{MRT+PET(1,6)} und GTV_{MRT+PET(1,8)} um Randsäume von jeweils 10,0 mm, 15,0 mm, 20,0 mm und 25,0 mm erweitert. Zusätzlich wurde, um die Lagerungsabweichungen sowie eventuelle dosimetrische Ungenauigkeiten zu simulieren, ein zusätzlicher Randsaum von 3 mm in jedem Fall hinzugefügt. Die resultierenden Volumina wurden ebenfalls entsprechend der Methodik in Kapitel 3.7.3. an die Außenkontur des Patienten wie folgt angepasst:

$$\text{Bsp. (2)} \quad \text{GTV}_{+10 \text{ mm} + 3 \text{ mm}} (\text{adaptiert}) = \text{Außenkontur} \cap \text{GTV}_{+10 \text{ mm} + 3 \text{ mm}}$$

Für jeden einzelnen Fall wurden die Volumina der so entstandenen fiktiven Bestrahlungsvolumina mit den entsprechenden standardisierten Randsäumen zur weiteren Auswertung verwendet:

({sR(x)}GTV, {sR(x)}BTV_{1,6}, {sR(x)}BTV_{1,8}, {sR(x)}GTV_{MRT+PET(1,6)} und {sR(x)}GTV_{MRT+PET(1,8)})

mit $x \in \{10,0 \text{ mm}; 15,0 \text{ mm}; 20,0 \text{ mm}; 25,0 \text{ mm}\}$

3.7.5. Rezidivmusterklassifikation

Nachdem mit Hilfe der standardisierten Randsäume vier fiktive Bestrahlungsvolumina für jedes Grundvolumen erstellt worden waren, wurde für diese die Lokalisation des Rezidivs in eine der Kategorien *infield*, *marginal* und *exfield* eingeordnet.

Grund- volumen \ Rand- saum	a	b	c	d
GTV	GTV + a {1}	GTV + b {2}	GTV + c {3}	GTV + d {4}
BTV _{1,6}	BTV _{1,6} + a {5}	BTV _{1,6} + b {6}	BTV _{1,6} + c {7}	BTV _{1,6} + d {8}
BTV _{1,8}	BTV _{1,8} + a {9}	BTV _{1,8} + b {10}	BTV _{1,8} + c {11}	BTV _{1,8} + d {12}
GTV _{MRT+PET(1,6)}	GTV _{MRT+PET(1,6)} + a {13}	GTV _{MRT+PET(1,6)} + b {14}	GTV _{MRT+PET(1,6)} + c {15}	GTV _{MRT+PET(1,6)} + d {16}
GTV _{MRT+PET(1,8)}	GTV _{MRT+PET(1,8)} + a {17}	GTV _{MRT+PET(1,8)} + b {18}	GTV _{MRT+PET(1,8)} + c {19}	GTV _{MRT+PET(1,8)} + d {20}

Tabelle 1: Rezidivmusterklassifikation und standardisierte Randsäume

Ausgehend von den Grundvolumina wurden die standardisierten Randsäume a = 10 mm + 3 mm; b = 15 mm + 3 mm; c = 20 mm + 3 mm und d = 25 mm + 3 mm hinzugefügt. Die resultierenden Volumina werden mit {1} bis {20} bezeichnet.

Hierzu wurde die folgende Formel zur Ermittlung der prozentualen Schnittwerte verwendet:

$$y = 100 * \frac{\text{Rezidiv}_{\text{Vol}} \cap x_{\text{Vol}}}{\text{Rezidiv}_{\text{Vol}}} \quad \text{mit } x \in \{1\}, \{2\}, \dots, \{20\} \text{ aus Tabelle 1}$$

Hierbei wurden die Untergruppen wie folgt definiert:

- < 20% : *exfield* Rezidiv
- 20-80% : *marginal* Rezidiv
- >80% : *infield* Rezidiv

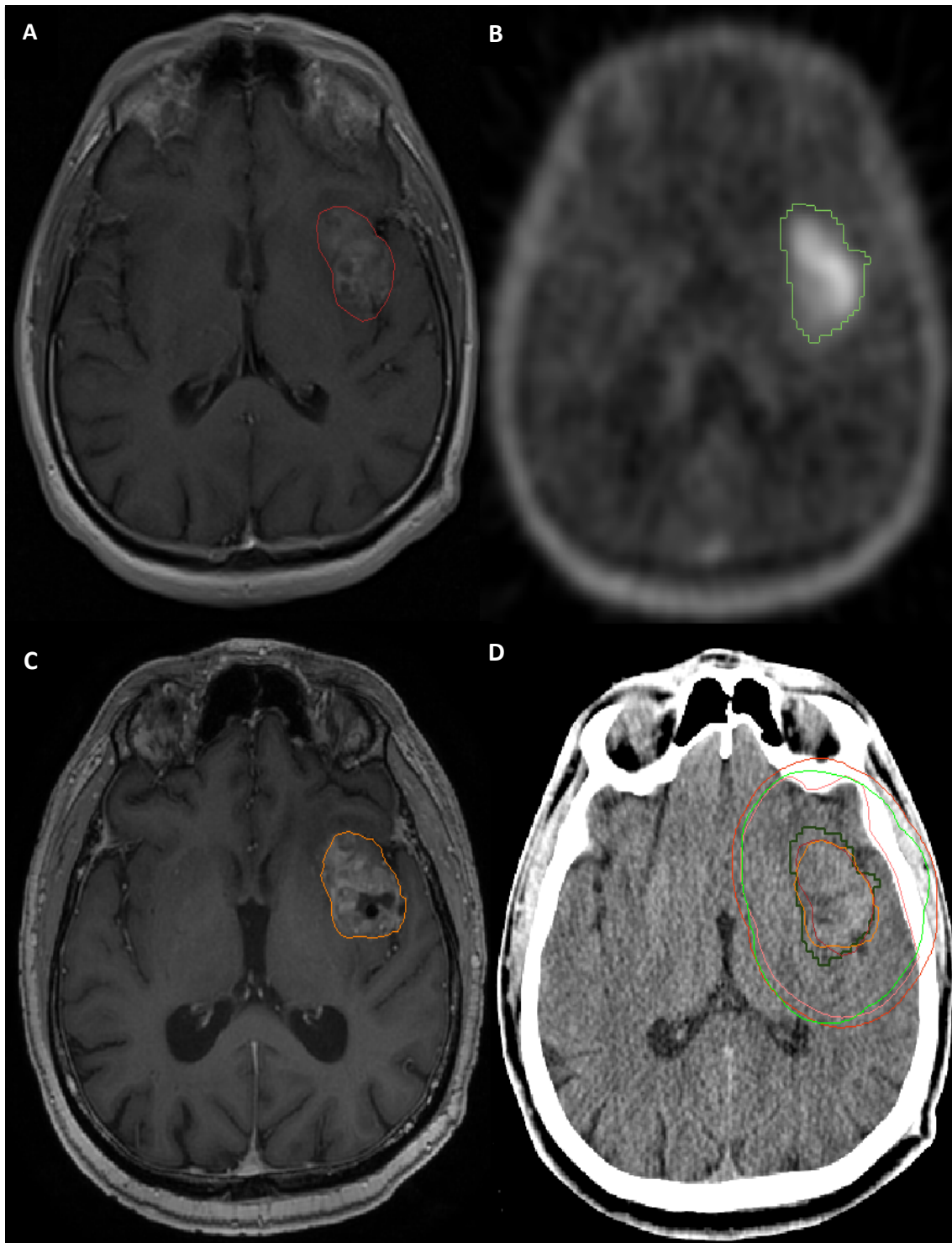


Abbildung 3: Beispielpatient: Konturierung und standardisierte Randsäume

- A) Darstellung des GTV (dunkelrot) in kontrastmittelverstärkter T1-Wichtung (MRT)
 B) Darstellung des BTV (hellgrün) mittels ^{18}F -FET PET
 C) Darstellung des Rezidivtumors (orange) in kontrastmittelverstärkter T1-Wichtung (MRT)
 D) $\text{GTV}_{\text{MRT+PET}(1,6)}$ (dunkelgrün), $\{\text{sR}(15 \text{ mm})\}$ $\text{GTV}_{\text{MRT+PET}(1,6)}$ (grün), $\{\text{sR}(20 \text{ mm})\}$ GTV (hellrot) und das CTV des applizierten Bestrahlungsplans (rosa) im Planungs-CT. Das spätere Rezidiv wird ebenfalls dargestellt.

3.8. Geeignetes Tumor-to-Background-Ratio

Basierend auf den in 3.7.5. genannten Ausführungen sollte anschließend in einem ersten Schritt die Frage geklärt werden, welcher Speicherungsquotient bei der PET bei der Bestrahlungsplanung besonders vorteilhaft erscheint.

Die Bewertung der Speicherungsquotienten erfolgte mittels vergleichender Rezidivmusteranalyse der Grundvolumina $GTV_{MRT+PET(1,6)}$ und $GTV_{MRT+PET(1,8)}$. Hierbei war das Ziel, möglichst kleine Randsäume in Verbindung mit ebenfalls vertretbar kleinen Bestrahlungsvolumina und einer Rezidivmusterverteilung mit möglichst vielen *infield* Rezidiven unter Minimierung der *marginalen* Rezidive zu erhalten. Den *exfield* Rezidiven wurden bei der Evaluation der Randsäume eine untergeordnete Rolle zugeordnet, da für deren Konversion in die Klasse der *infield* Rezidive in den meisten Fällen eine im klinischen Alltag nicht vertretbare Expansion des Bestrahlungsvolumens notwendig wäre.

3.9. Rezidivmuster bei standardisierten Randsäumen

Darauf aufbauend wurden in einem zweiten Schritt die Rezidivmuster der Grundvolumina GTV , BTv_y und $GTV_{MRT+PET(y)}$, wobei hier die nach 3.8. ermittelte TBR von 1,6 (deshalb ist im Folgendem $y = 1,6$) verwendet wurde, verglichen und erneut derjenige standardisierte Randsaum für die einzelnen Grundvolumina als geeignet angenommen, unter welchem sich die meisten *infield* Rezidive in Verbindung mit den wenigsten *marginalen* Rezidiven präsentierten. *Exfield* Rezidive wurden aus den bereits genannten Gründen toleriert.

3.10. Vergleich der Volumina der bevorzugten standardisierten Randsäume

Nachdem für GTV , $BTv_{1,6}$ und $GTV_{MRT+PET(1,6)}$ die bevorzugten Randsäume bestimmt worden waren, sollten diese anschließend mit dem aktuellen Standard in der Bestrahlungsplanung verglichen werden.

Hierbei entspricht das PTV gemäß den aktuellen Standards dem hier erstellten GTV plus 20 mm, als Äquivalent des CTV, plus weitere 3 mm, welche entsprechend der obigen Ausführungen z.B. Lagerungsungenauigkeiten bei den einzelnen Bestrahlungseinheiten repräsentierten.

Das Augenmerk des Vergleichs wurde hierbei auf das Volumen des anatomisch adaptierten Bestrahlungsvolumens gelegt.

Drei Patienten mussten aus dem beschriebenen Vergleich ausgeschlossen werden, da bei ihnen im Zuge der Auswertung der PET-Datensätze ein das Glioblastom umgebender weiterer niedermaligner Tumor gefunden wurde, da ansonsten hierdurch die Analyse verfälscht worden wäre.

Dieser nicht Kontrastmittel-anreichernde Tumoranteil war auf den bestehenden MRT- und CT-Bildern nicht als solcher zu erkennen und ist somit bei der Konturierung des GTV nicht berücksichtigt worden. In der FET-PET-Darstellung zeigte dieser aber eine deutliche Mehranreicherung und wurde folglich in das BTV eingeschlossen. Um eine einheitliche Methodik zu wahren, wurden die GTVs nicht nachträglich verändert. Zudem hätte eine Modifikation zur Folge gehabt, dass das veränderte GTV nicht mit dem GTV des applizierten Bestrahlungsplans übereingestimmt hätte, wodurch eine konsekutive Rezidivmusteranalyse in diesen Fällen inkorrekte Ergebnisse geliefert hätte. Einer dieser drei Fälle ist in Abb. 4 dargestellt.

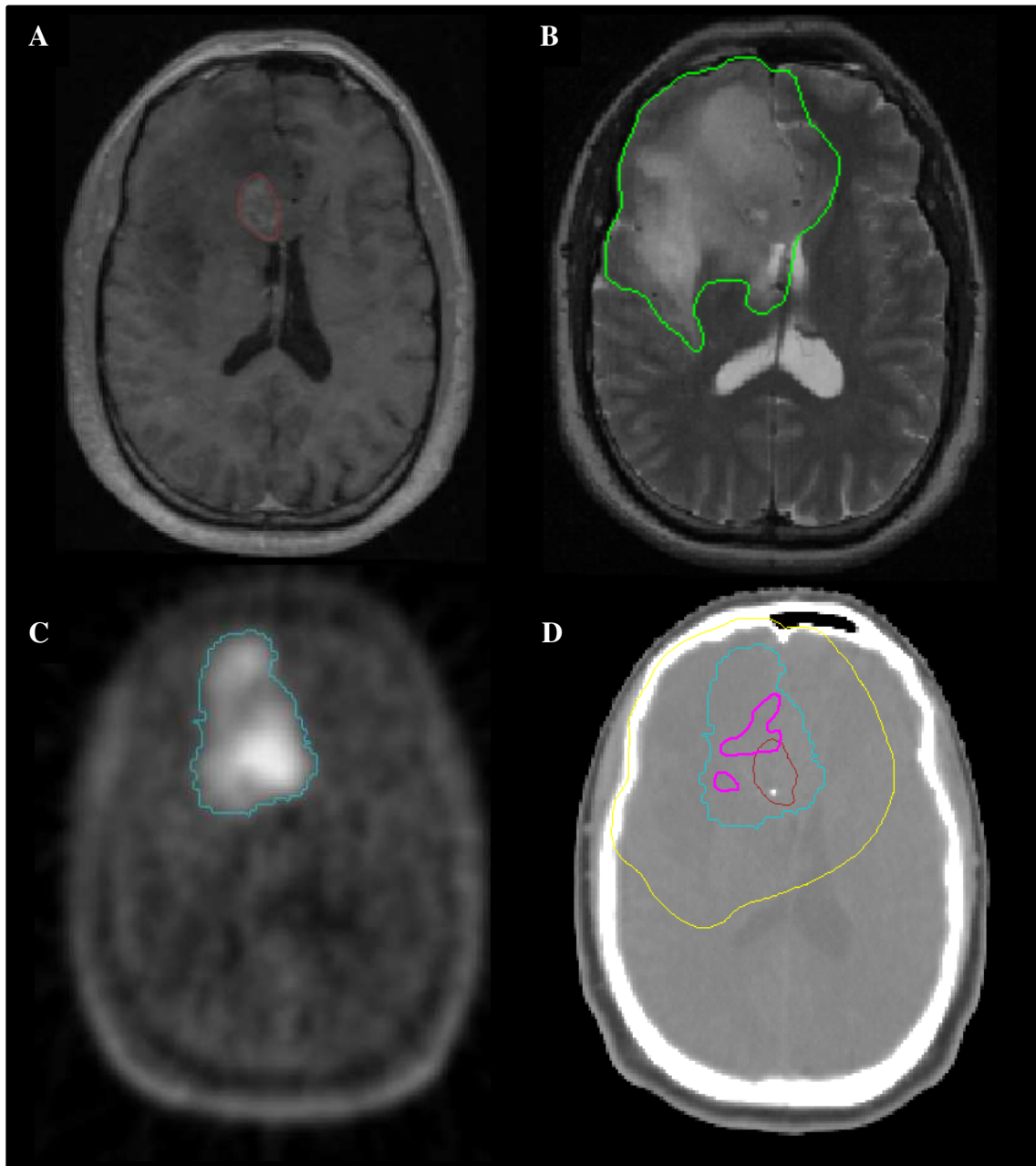


Abbildung 4: Patient mit extensiven nicht-kontrastmittelaufnehmenden, jedoch PET-positiven Tumoranteilen

(A) MRT kontrastmittelverstärkte T1-Wichtung mit GTV (rot), (B) MRT T2-Wichtung Ödem (grün), (C) FET-PET mit BTV (blau), (D) CT mit GTV (rot), BTV (blau), PTV (gelb) und späterem Rezidiv (violett)

Eine alleinige Bestrahlungsplanung basierend auf den Kontrastmittel-aufnehmenden Bereichen als GTV scheint die reale Tumorausbreitung in Anbetracht der Rezidiv-Lokalisation zu unterschätzen, während eine Planung auf T2-Basis zu einem sehr großen Bestrahlungsvolumen führen würde. Der Tumoranteil mit hoher Tracer-Aufnahme im FET-PET umschließt das Rezidiv vollständig.

3.11. Überlebensanalyse

Zur Definition eines Progresses in einer MRT-Bildgebung während des Follow-ups wurden die RANO-Kriterien verwendet.

Wurde der früheste Progress in einer PET-Bildgebung beschrieben, wurde diese nur bei einem im weiteren Verlauf retrospektiv eindeutig zu verifizierendem Progress und unter Ausschluss einer Pseudoproggression zur Rezidivkonturierung verwendet.

Des Weiteren wurde für eine Überlebensanalyse die Zeit bis zum Progress der Erkrankung und das Gesamtüberleben für das Patientenkollektiv erhoben. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde als Zeitraum in Monaten zwischen der ersten therapeutischen Bestrahlung und dem durch die Bildgebung bestätigten Progress bestimmt.

Das Gesamtüberleben (OS) wurde als der Zeitraum in Monaten zwischen erster therapeutischer Bestrahlung und dem Tod des Patienten oder dem letzten Tag der Nachsorge definiert.

3.12. Allgemeine Statistik

Sämtliche Auswertungen wurden mit der Software SPSS Statistics (Version 25, IBM, 10504 Armonk, New York, USA) durchgeführt.

Für die Bestimmung möglicher Korrelationen der Faktoren Geschlecht, Alter, Mutationen des IDH1 Gens, Ausmaß der Resektion, KPS, MGMT-Promotor-Methylierung und Anzahl adjuvant applizierter Zyklen Temozolomid mit den Überlebensparametern OS und PFS wurden Kaplan-Meier Kurven erstellt und die einzelnen Faktoren anschließend mittels des Log-Rank-Tests auf Signifikanz geprüft.

Für den oben genannten Vergleich der minimalen und standardisierten Randsäume und der aus deren Anwendung resultierenden Volumina wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Bei allen durchgeführten Tests wurden p-Werte von ≤ 0.05 als signifikant betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

4.1.1. Allgemeine Charakteristika und Therapie

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Studie umfasste 36 Patienten mit neu diagnostiziertem primärem Glioblastomen. Alle in die Studie eingeschossenen Patienten wurden im Zeitraum zwischen 01. Mai 2009 und 01. August 2016 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums München mittels perkutaner Radiotherapie behandelt.

Unter den Patienten befanden sich 44% (n = 16) Frauen und 56% (n = 20) Männer.

Das mittlere Alter aller Patienten der Studie betrug 59,9 Jahre und der Median lag bei 65,5 Jahren (Bereich zwischen 30 und 81 Jahren). Das mittlere Alter der Frauen und Männer war mit 61,6 Jahren bzw. 58,6 Jahren bei Standardabweichungen von $\pm 15,9$ Jahren bzw. $\pm 15,4$ Jahren ausgeglichen.

Alle Patienten wurden leitliniengerecht mit einer perkutanen Radiotherapie unter Applikation einer Gesamtdosis von 60,0 Gy in Fraktionen von jeweils 2,0 Gy in Kombination mit einer konkomitanten Chemotherapie mit dem Alkylanz Temozolomid behandelt.

80,6% (n = 29) der Patienten erhielten nach Abschluss der Strahlentherapie eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid. Die verbleibenden 19,4% (n = 7) waren aufgrund des frühen Progresses der Erkrankung oder mangels ausreichender physischer Kondition nicht für eine derartige Therapie geeignet oder es wurden andere therapeutische Interventionen bevorzugt.

Bei den Patienten, bei denen eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid durchgeführt wurde, wurden im Mittel 5,7 Zyklen des Chemotherapeutikums verabreicht.

Am Ende des Beobachtungszeitraums waren 75% (n = 27) der Patienten in Folge der fortschreitenden Erkrankung verstorben, 25% (n = 9) waren noch am Leben.

Das mittlere Follow-up betrug 21,1 Monate bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv und 37,5 Monate für die Subgruppe, die am Ende des Follow-ups noch lebte.

Die Zeitspanne zwischen Akquisition des FET-PETs und der ersten Bestrahlung betrug im Mittel 18,0 Tage. Dabei wurde die Bildgebung bei 36,1% (n = 13) der Patienten vor jeglicher therapeutischer Intervention durchgeführt. Bei den verbleibenden 63,9% (n = 23) war zuvor bereits eine neurochirurgische Intervention durchgeführt worden. Unterschieden wurde hierbei zwischen einer stereotaktischen Punktion, welche in 39% (n = 9) der Fälle durchgeführt wurde, einer inkompletten Resektion, welche in 17% (n = 4) der Fälle durchgeführt wurde, einer gemäß MRT Bildgebung kompletten Resektion, welche in 9% (n = 2) der Fälle durchgeführt wurde, und einer Kombinationstherapie aus initialer stereotaktischer Punktion und anschließender photodynamischer Therapie, welche in 35% (n = 8) der Fälle durchgeführt wurde.

Zum Zeitpunkt des Beginns der Radiotherapie hatten alle Patienten der Studie eine neurochirurgische Intervention erhalten. Davon entfiel der größte Teil auf stereotaktische Punktionen, die bei 42% (n = 15) der Patienten durchgeführt worden war. Jeweils 22% (n = 8) erhielten eine vollständige Resektion oder eine Kombinationstherapie aus stereotaktischer Punktion und anschließender photodynamischer Therapie. Bei den übrigen 14% (n = 5) zeigte sich im postoperativen Kontroll-MRT eine verbleibende Tumormasse, weshalb diese als unvollständige Resektion klassifiziert wurden.

4.1.2. Molekulargenetische und histopathologische Auswertung

Anhand der neurochirurgisch gewonnenen Gewebeproben wurden nach Möglichkeit die MGMT-Promotor-Methylierung, Mutationen im IDH1 und IDH2 Gen sowie der Proliferationsmarker Ki-67 individuell erhoben.

Das Methylierungsmuster des MGMT-Promotors konnte in 94,4% (n = 34) der Fälle ermittelt werden. Die Auswertung dieser Präparate zeigte ein ausgewogenes Ergebnis mit Methylierungen in 47,1% (n = 16) und fehlender Methylierung in 52,9% (n = 18) der Fälle.

Mit Hilfe der molekulargenetischen Untersuchung konnte in 91,7% (n = 33) der Fälle eine Aussage bezüglich des Vorhandenseins einer Mutation des IDH1 Gens und in 86,1% (n = 31) der Fälle bezüglich des Vorhandenseins einer Mutation des IDH2 Gens getroffen werden.

Bei den Untersuchungen des IDH1 Gens konnte in 84,8% (n = 28) der Fälle keine Mutation im IDH1 Gen nachgewiesen werden, wohingegen 15,2% (n = 5) eine Mutation dieses Gens zeigten. Im Gegensatz dazu konnte in keinem der untersuchten Fälle eine Mutation im IDH2 Gen gefunden werden.

Der Proliferationsindex Ki-67 wurde bei 94,4% (n = 34) der Patienten erhoben und belief sich im Median auf 20% (Bereich 2% - 80%).

Der KPS-Wert als Maß der physischen Leistungsfähigkeit lag im Median bei 90 (Bereich 70 - 100).

4.1.3. Verteilungsmuster der Hirntumoren

Bei der topographischen Auswertung präsentierten sich 55,6% (n = 20) in der linken Hemisphäre, 38,9% (n = 14) in der rechten Hemisphäre und in 5,6% (n = 2) überschritt der Tumor die Mittellinie unter Beteiligung beider Seiten. Bei der Einteilung der Rezidiv-Tumoren zeigte sich quantitativ die gleiche Verteilung, wobei sich in lediglich zwei Fällen die Einteilung zwischen Primärtumor und Rezidiv unterschied.

Die topographische Zuordnung der Primär- und Rezidivtumoren zu den einzelnen Hirnregionen wies das folgende Verteilungsmuster nach absteigender Häufigkeit auf:

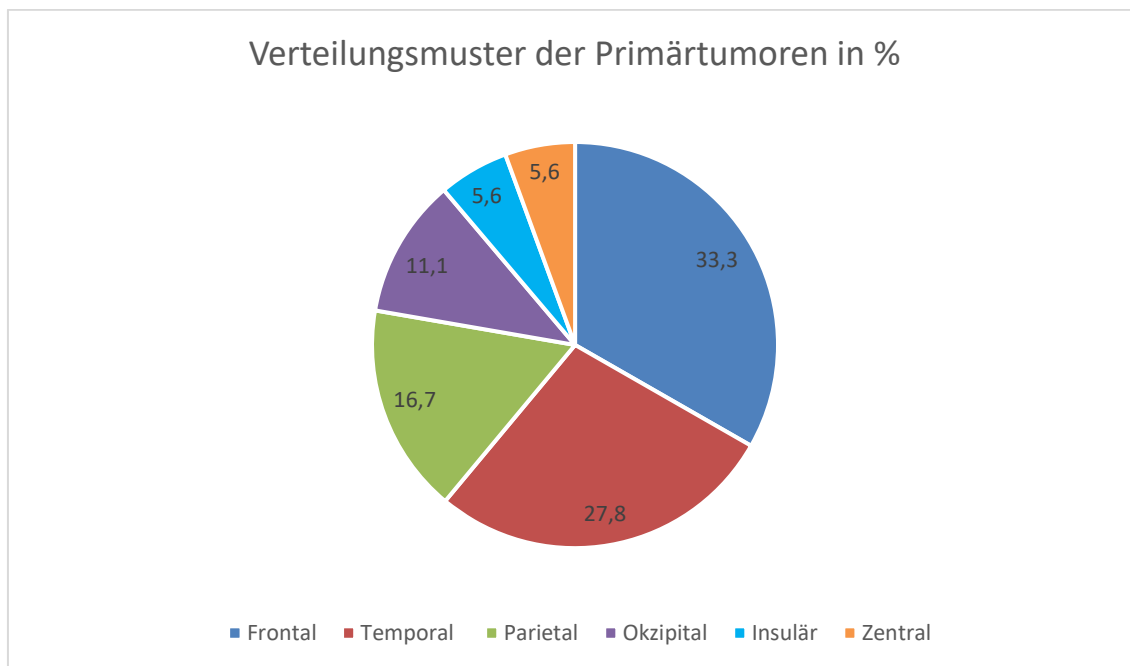


Abbildung 5: Verteilungsmuster der Primärtumoren

33,3 % Frontal (n = 12) > 27,8% temporal (n = 10) > 16,7% parietal (n = 6) > 11,1% okzipital (n = 4) > 5,6% insulär (n = 2) = 5,6% zentral (n = 2)

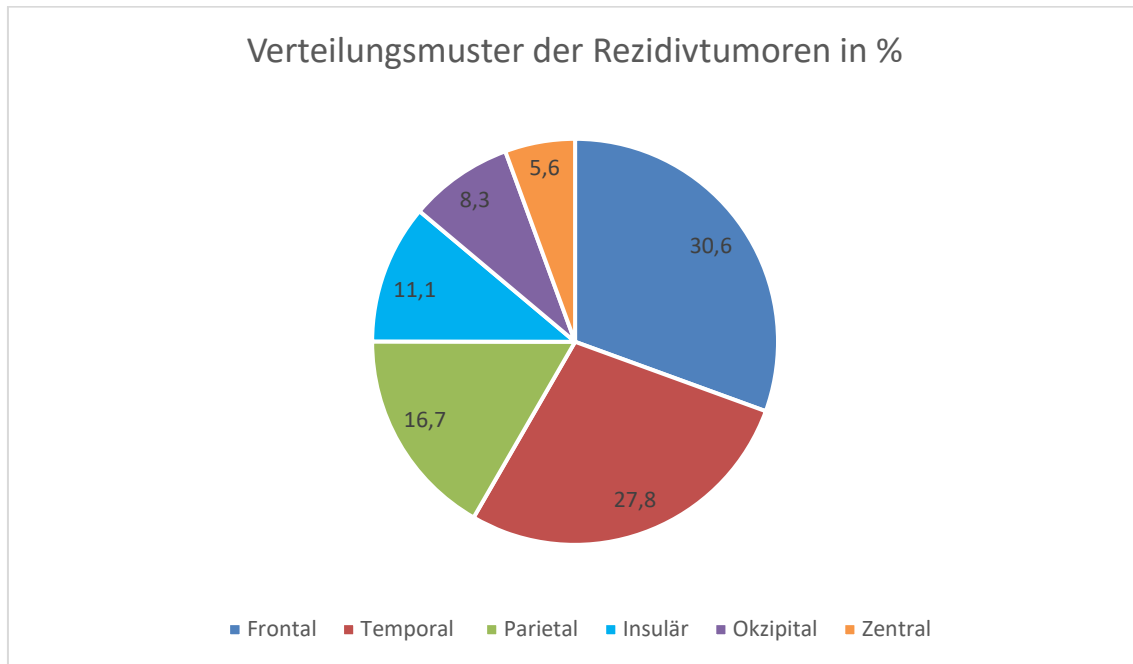


Abbildung 6: Verteilungsmuster der Rezidivtumoren

30,6 % temporal (n = 11) > 27,8% frontal (n = 10) > 16,7% parietal (n = 6) > 11,1% insulär (n = 4) > 8,3% okzipital (n = 3) > 5,6% zentral (n = 2)

Insgesamt unterschied sich die Tumortopographie zwischen Primärtumor und Rezidiv in 13,9% (n = 5) der Fälle, während 86,1% (n = 31) im Rezidiv derselben Kategorie zugeordnet werden konnten.

Charakteristika	Patienten n (%)
Geschlecht	
Männlich	20 (55,6 %)
Weiblich	16 (44,4 %)
Alter Median in Jahren (Bereich)	65,5 (30-81)
Median KPS (Bereich)	90 (70-100)
MGMT Promotor Methylierungsstatus	
Methyliert	18 (50,0 %)
Nicht methyliert	16 (44,4 %)
Unbekannter Methylierungsstatus	2 (5,6 %)
Mutationen der IDH Gene	
IDH1 Gen mutiert	5 (13,9 %)
IDH1 Gen Wildtyp	28 (77,8 %)
Unbekannter IDH1 Gen Mutationsstatus	3 (8,3 %)
IDH2 Gen Wildtyp	31 (86,1 %)
Unbekannter IDH2 Gen Mutationsstatus	5 (13,9 %)
Primärtumorlokalisation	
Links/rechts/beidseits	20/14/2
Uni-/multifokal	28/8
Frontal	12 (33,3 %)
Temporal	10 (27,8 %)
Parietal	6 (16,7 %)
Okzipital	4 (11,1 %)
Insulär	2 (5,6 %)
Zentral	2 (5,6 %)
Photodynamische Therapie vor Radiotherapie	
Ja	8 (22,2 %)
Nein	28 (77,8 %)
Ausmaß der neurochirurgischen Intervention	
Vollständige Resektion	8 (22,2 %)
Subtotale Resektion	5 (13,9 %)
PE	23 (63,9 %)

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Charakteristika der Patienten (n = 36) mit neu diagnostiziertem Glioblastom und FET-PET vor dem Beginn der Radiochemotherapie

4.2. Überlebensanalyse

Die Betrachtung des progressionsfreien Intervalls nach Therapiebeginn (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) zeigte im Median 7 Monate für das PFS und 20 Monate für das OS. Das mediane Zeitintervall zwischen Rezidivdiagnose und Tod des Patienten belief sich auf 10 Monate.

Anschließend wurde der Einfluss der Faktoren Geschlecht (männlich / weiblich), IDH 1 Mutation (mutiert / nicht mutiert), MGMT-Promotor-Methylierung (methyliert / nicht methyliert), Alter (unter 65 Jahren / über 65 Jahren) und Ausmaß der Resektion (Probeexzision [PE] / subtotale Resektion [STR] / vollständige Resektion [GTR]) ermittelt.

4.2.1. Geschlecht

Bei den Geschlechtern zeigte sich mit einem mittleren OS von 32,2 Monaten bei den weiblichen Patienten und 22,3 Monaten bei den männlichen kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das OS ($p = 0,181$). (Abb. 7)

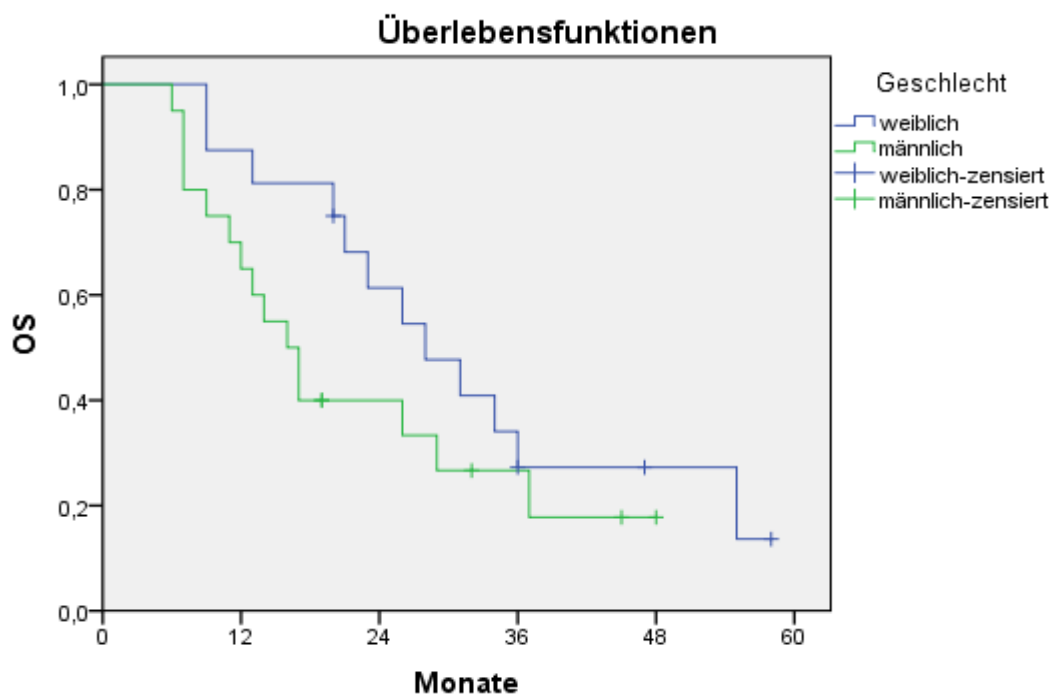


Abbildung 7: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von OS und dem Geschlecht

Auch im PFS zeigte sich mit im Mittel 9,7 Monaten für weibliche und 11,4 Monaten für männlichen Patienten kein signifikanter Unterschied ($p = 0,737$), (Abb. 8).

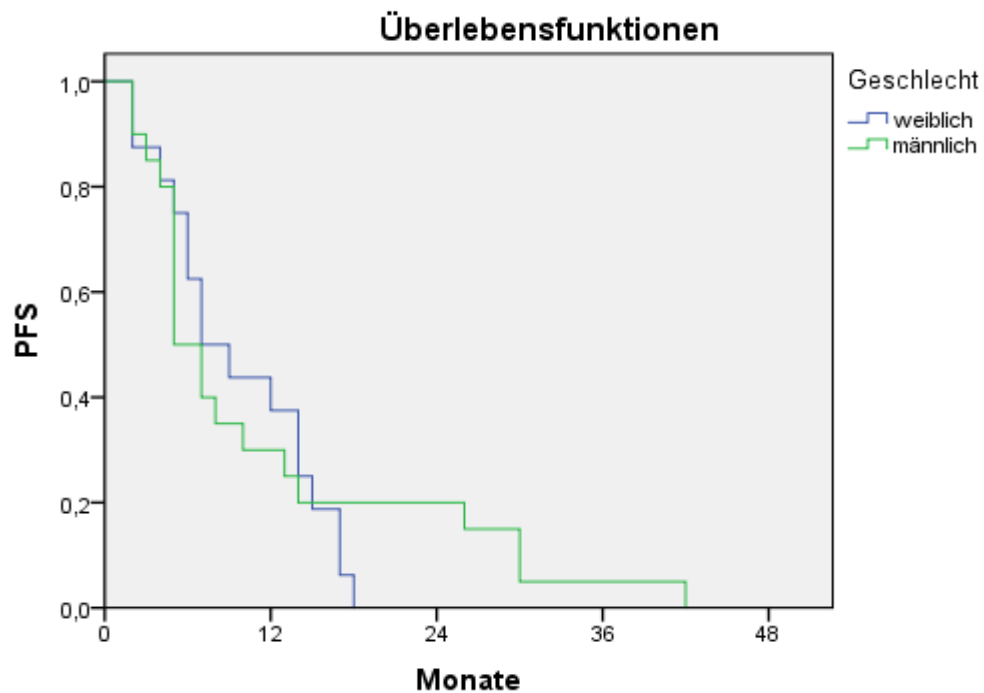


Abbildung 8: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von PFS und dem Geschlecht

4.2.2. Ausmaß der Operation

Zusätzlich wurde nach möglichen Zusammenhängen zwischen Ausmaß der neurochirurgischen Resektion vor der Bestrahlung und den Überlebensparameter OS und PFS gesucht.

Das mittlere OS lag dabei bei 28,3 Monaten in der Subgruppe mit stereotaktischer Punktion, bei 23,6 Monaten nach erfolgter subtotaler Resektion und bei 23,0 Monaten, wenn eine vollständige Resektion erfolgt war. Damit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,919$), (Abb. 9).

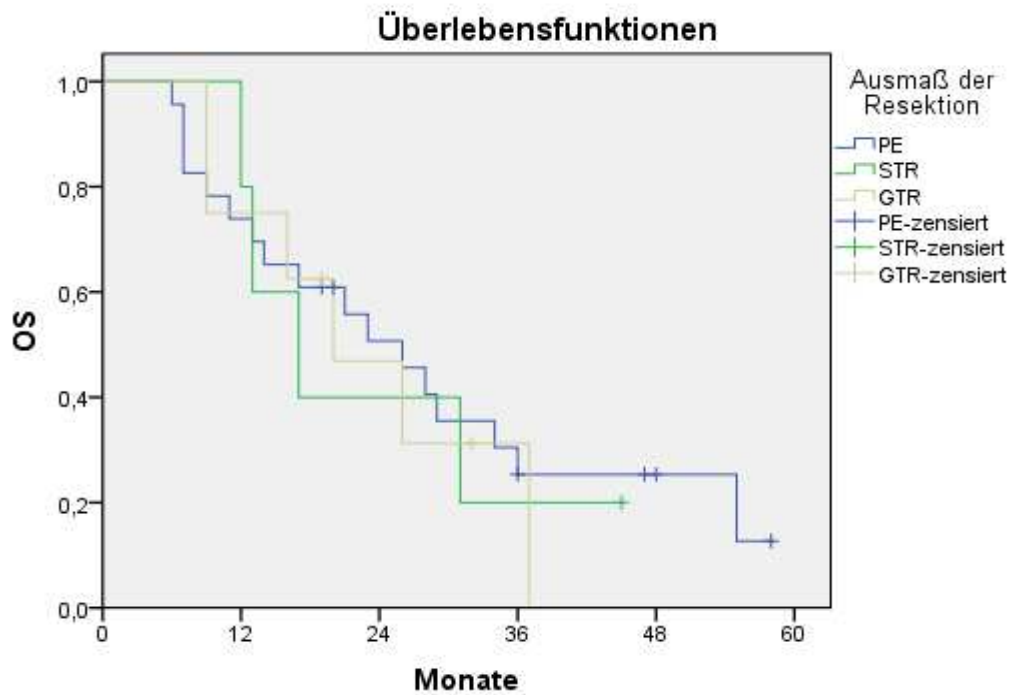


Abbildung 9: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von OS und dem Ausmaß der Operation

Auch in Bezug auf das PFS ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (9,5 Monate; 10,6 Monate; 13,9 Monate) nachweisen, ($p = 0,533$), (Abb. 10).

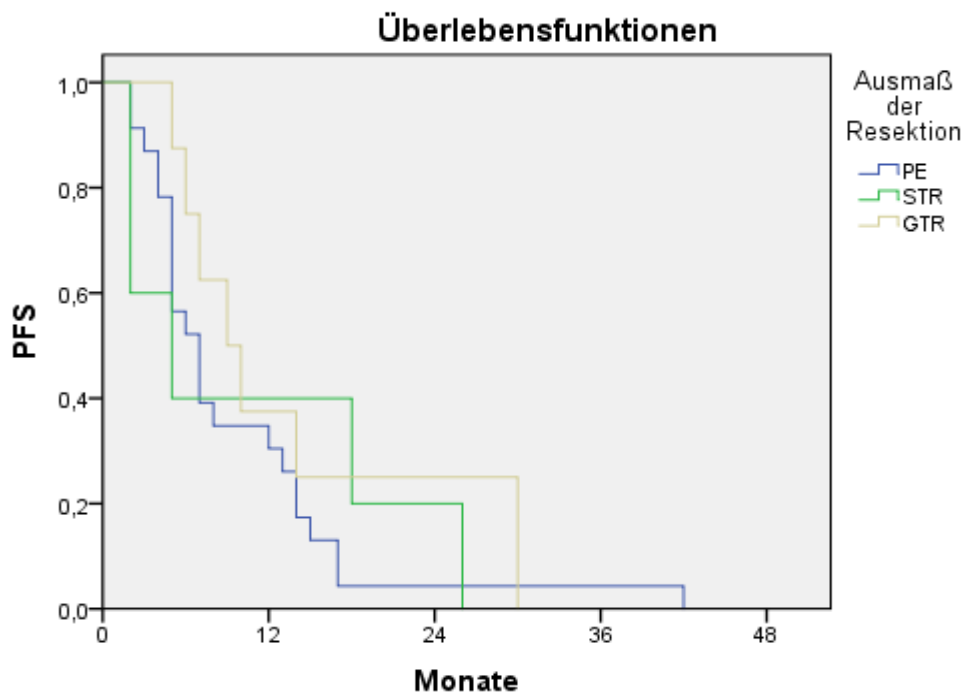


Abbildung 10: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von PFS und dem Ausmaß der Operation

4.2.3. Methylierungsstatus MGMT-Promotor

Patienten mit einem methylierten Promotor des MGMT zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 26,0 Monaten im Vergleich zu 14,0 Monaten in der Vergleichsgruppe ohne Methylierung. Der Unterschied war dabei nicht signifikant ($p = 0,109$), (Abb. 11).

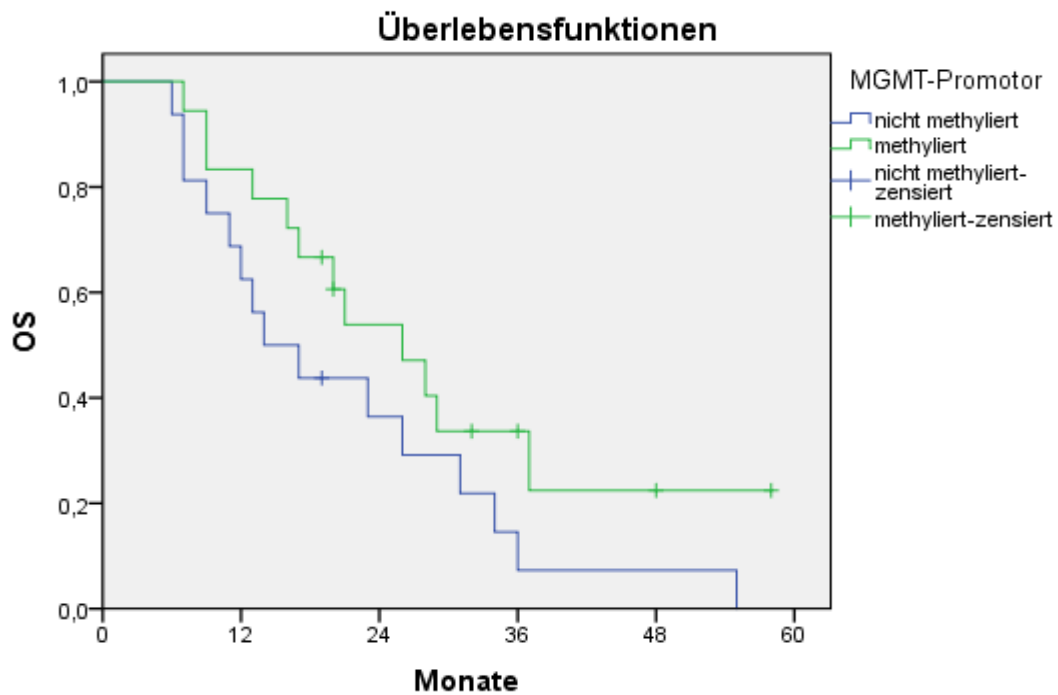


Abbildung 11: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von OS und dem Methylierungsstatus des MGMT-Promotors

Das progressionsfreie Intervall zeigte zwischen der Gruppe mit methyliertem Promotor und der ohne Methylierung keinen signifikanten Unterschied (Mittelwert 12,2 Monate zu 8,3 Monate; $p = 0,352$), (Abb. 12).

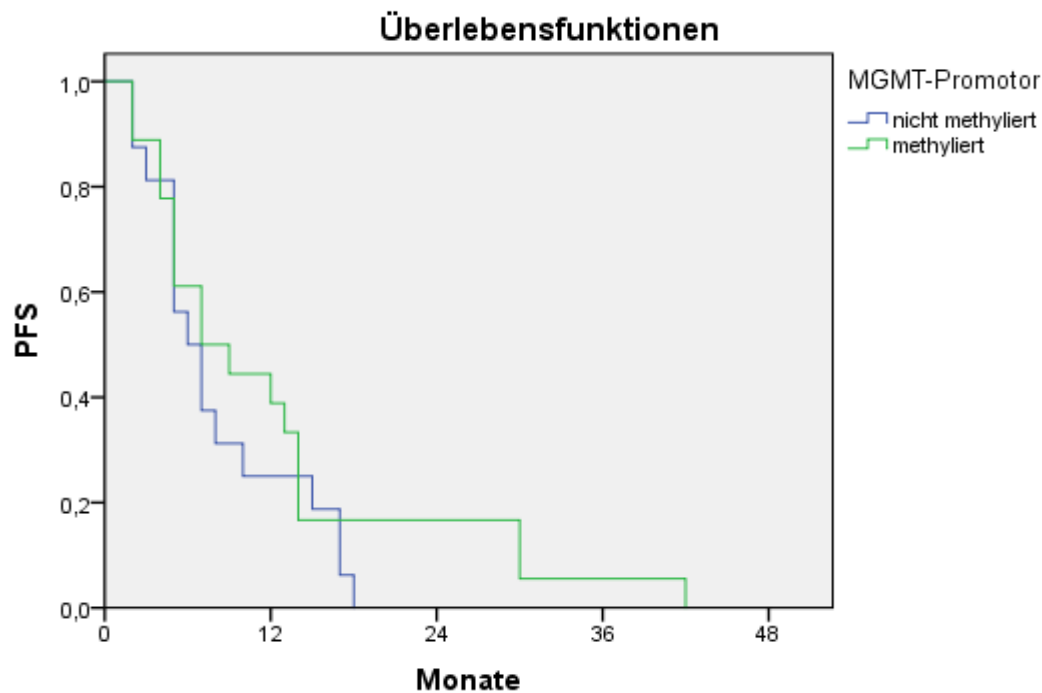


Abbildung 12: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von PFS und dem Methylierungsstatus des MGMT-Promotors

4.2.4. Mutation des IDH1 Gens

Weiter wurde der Einfluss einer Mutation im IDH1 Gen auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der Patientenpopulation evaluiert. Dabei zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 55,0 Monaten, wenn eine Mutation im IDH1 Gen nachgewiesen werden konnte, gegenüber 20,0 Monaten bei einem Wild-Typ des IDH1 Gens. Der Unterschied war hierbei nicht signifikant ($p = 0,127$). (Abb. 13)

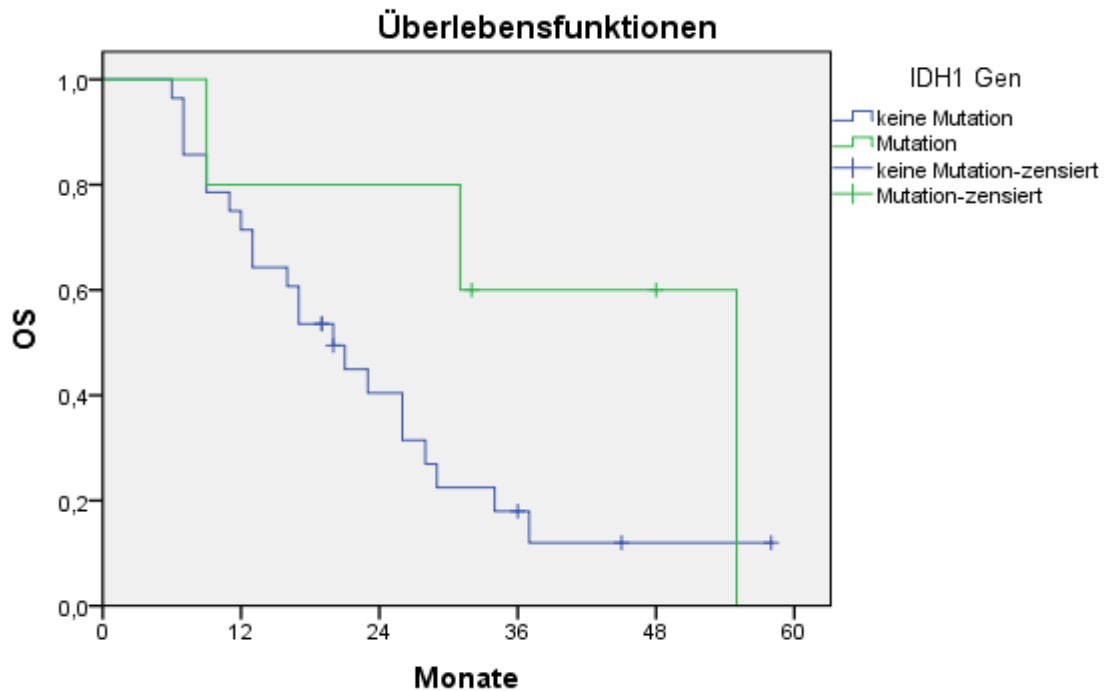


Abbildung 13: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von OS und einer Mutation im IDH1 Gen

Bezüglich des progressionsfreien Überlebens konnte ein signifikant längeres krankheitsfreies Intervall bei bestehender Mutation im IDH1 Gen festgestellt werden. ($p \leq 0,023$)

Das mediane Intervall belief sich dabei auf 18,0 Monate bei nachweisbarer Mutation im Vergleich zu 5,0 Monaten ohne Mutation, (Abb. 14).

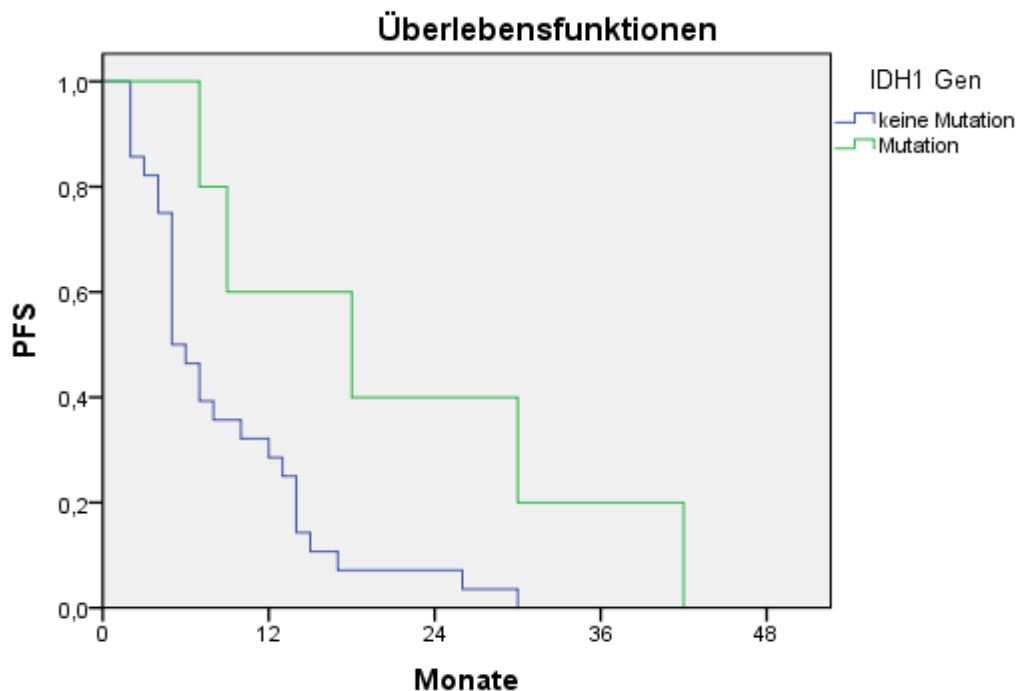


Abbildung 14: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von PFS und einer Mutation im IDH1 Gen

4.2.5. Patientenalter

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Patientenalter und Überlebensdaten wurden die Patienten mit einem Alter unter 65 Jahren zum Diagnosezeitpunkt der Erkrankung mit denen über 65 Jahren verglichen. Dabei war das mittlere OS mit 32,4 Monaten bei den unter 65-jährigen nicht signifikant länger als das der über 65-jährigen (22,7 Monate), ($p = 0,130$), (Abb. 15).

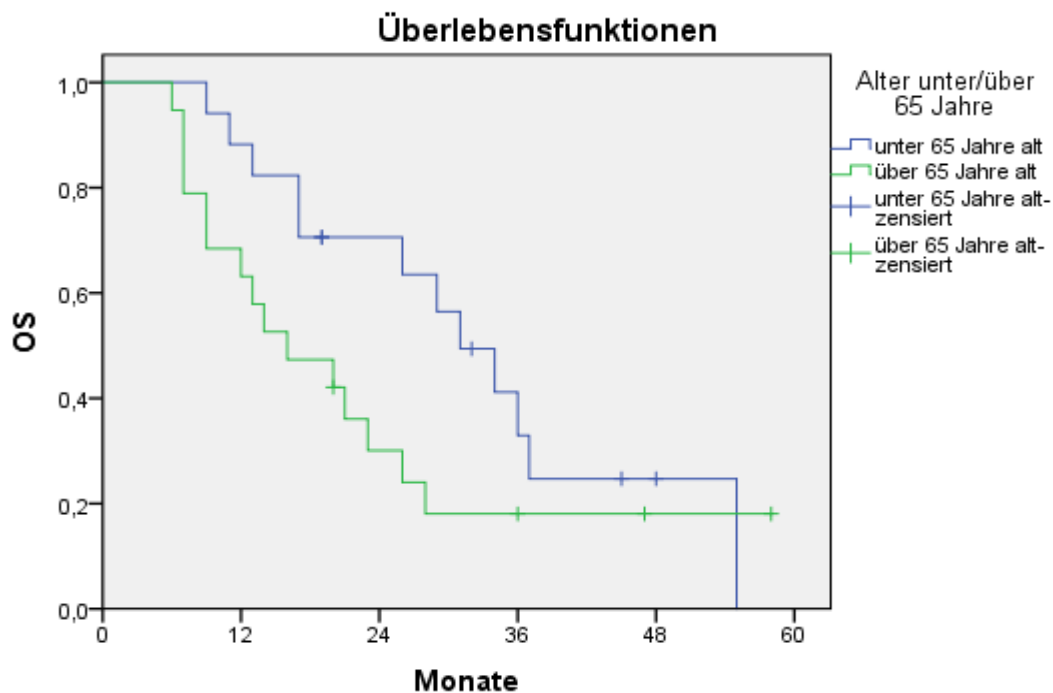


Abbildung 15: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von OS und dem Alter

Jedoch wiesen die Patienten mit einem Alter von unter 65 Jahren ein im Mittel signifikant längeres progressionsfreies Überleben (18,4 Monate) als die über 65-jährigen (7,5 Monate) auf ($p \leq 0,005$), (Abb. 16).

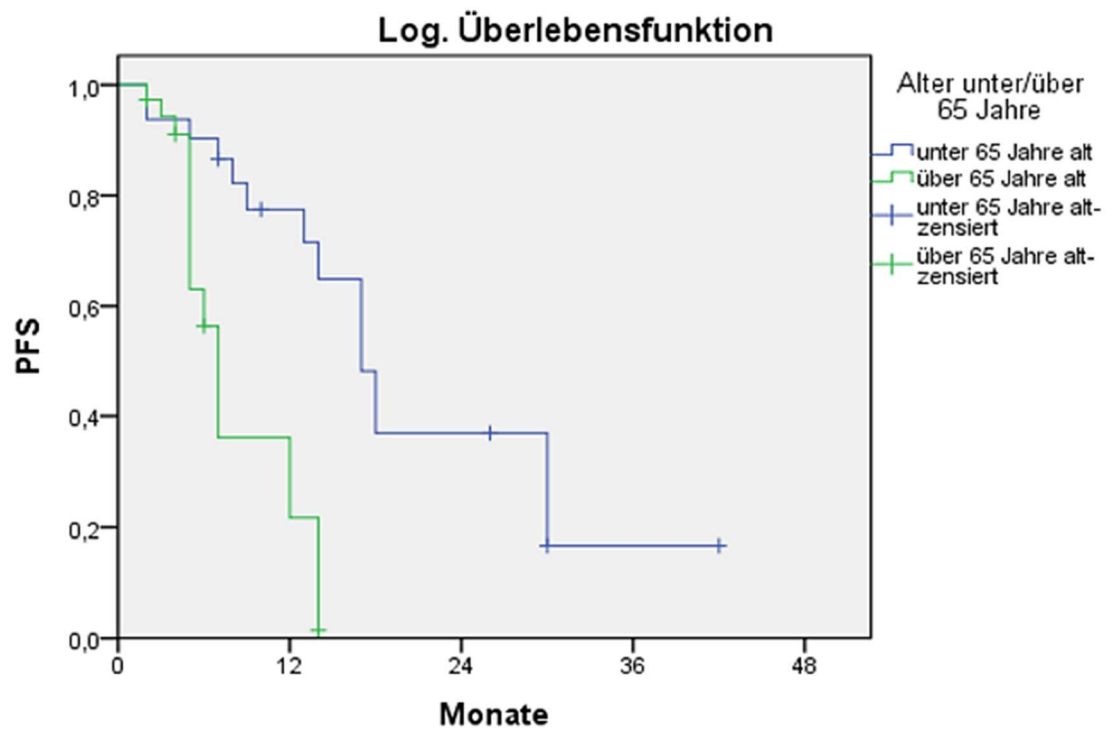


Abbildung 16: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von PFS und dem Alter

4.3. Grundvolumina

Das GTV war mit einem medianen Volumen von 14,04 cm³ (0,34 – 92,71 cm³) im Vergleich kleiner als das mediane BTV_{1,6} mit 19,82 cm³ (5,02 – 129,76 cm³) und das mediane BTV_{1,8} mit 15,32 cm³ (0,49 – 114,92 cm³). Das größte Volumen zeigte GTV_{MRT+PET(1,6)} mit im Median 30,77 cm³ (5,02 - 133,86 cm³).

Der Median des PTV wurde mit 297,75 cm³ (84,63 – 543,05 cm³) ermittelt. Das mediane Volumen der Rezidivtumoren lag bei 17,06 cm³ (0,04 - 82,97 cm³), (Abb. 17).

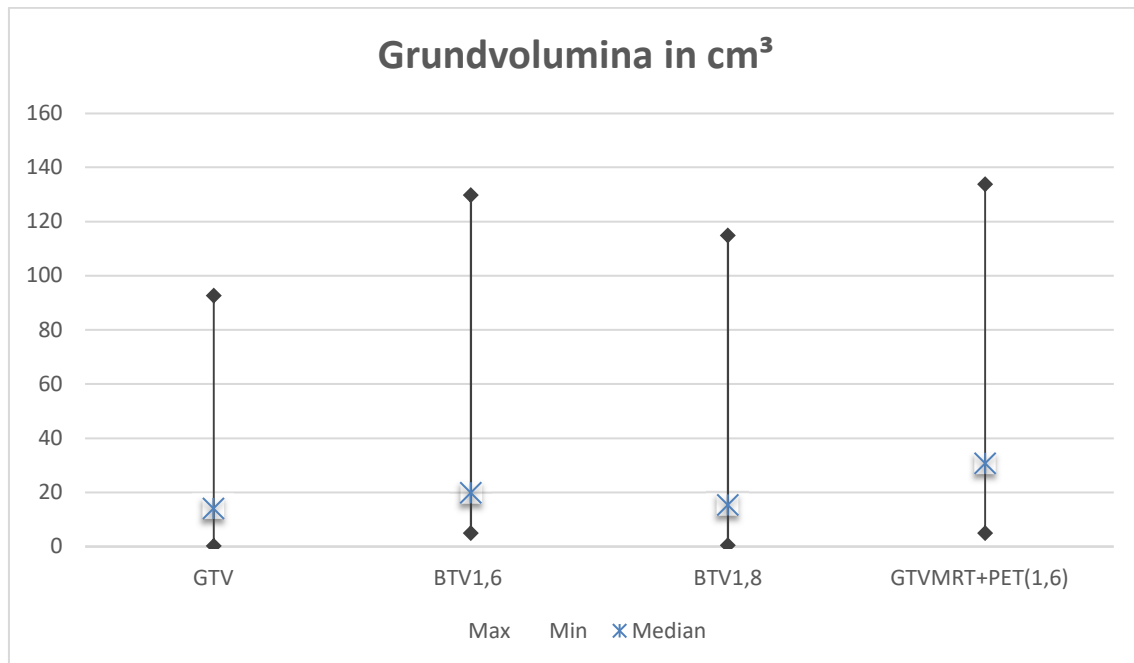


Abbildung 17: Vergleich der Grundvolumina und deren Mediane

4.4. Minimale Randsäume

Bei der Bestimmung der minimalen Randsäume, die zu den Grundvolumina hinzugefügt werden mussten, um das Rezidiv vollständig zu umschließen, wurden die Werte aus Tab. 2 für die einzelnen Grundvolumina ermittelt.

Der notwendige Randsaum war hierbei im Median/Mittel ausgehend von BTV_{1,8} mit 18 mm bzw. 20 mm am größten und nahm in der weiteren Reihenfolge für das GTV > BTV_{1,6} > GTV_{MRT+PET(1,8)} bis hin zu GTV_{MRT+PET(1,6)} weiter ab.

Dabei zeigt sich jeweils eine deutliche Reduktionsmöglichkeit für die aus PET und MRT kombinierten Grundvolumina gegenüber ihren jeweiligen Einzelvolumina. Beispielsweise war der Mittelwert der minimalen Randsäume für das Kombinationsvolumen GTV_{MRT+PET(1,6)} in diesem Patientenkollektiv um 6 mm bzw. 3

mm niedriger als für das GTV bzw. BTV_{1,6} alleine. Einen Überblick über die minimalen Randsäume und ihre Verteilung gibt Tabelle 3.

Randsäume	mR-GTV	mR-BTV _{1,6}	mR-BTV _{1,8}	mR-GTV MRT+PET(1,6)	mR-GTV MRT+PET(1,8)
Mittelwert in cm	2,1	1,8	2,0	1,5	1,7
Median in cm	1,7	1,6	1,8	1,3	1,5
Minimum in cm	0,6	0,4	0,6	0,4	0,5
Maximum in cm	8,4	8,2	8,2	8,1	8,2

Tabelle 3: Minimale Randsäume der einzelnen Grundvolumina

Der Vergleich dieser minimalen Randsäume der einzelnen Grundvolumina untereinander mittels des Wilcoxon-Test zeigte signifikante Unterschiede für die folgenden Paare. Die entsprechenden p-Werte sind in Tabelle 4 dargestellt.

	Asymptotische Signifikanz (2-seitig) p =
mR-BTV _{1,6} < mR-GTV	≤ 0,05
mR-BTV _{1,6} < mR-BTV _{1,8}	≤ 0,05
mR-GTV _{MRT+PET(1,6)} < mR-GTV	≤ 0,05
mR-GTV _{MRT+PET(1,6)} < mR-BTV _{1,6}	≤ 0,05
mR-GTV _{MRT+PET(1,6)} < mR-BTV _{1,8}	≤ 0,05
mR-GTV _{MRT+PET(1,8)} < mR-GTV	≤ 0,05
mR-GTV _{MRT+PET(1,8)} < mR-GTV _{MRT+PET(1,6)}	≤ 0,05

Tabelle 4: Grundvolumina mit signifikanten Unterschieden der minimalen Randsäume

Nicht signifikant unterschieden sich die Randsäume der folgenden Grundvolumina BTV_{1,8} < GTV und BTV_{1,6} < GTV_{MRT+PET(1,8)}. Die p-Werte können der nachfolgenden Tabelle 5 entnommen werden.

			Asymptotische Signifikanz (2-seitig) p =
mR-BTV _{1,8}	<	mR-GTV	≤ 0,347
mR-BTV _{1,6}	<	mR-GTV _{MRT+PET(1,8)}	≤ 0,555

Tabelle 5: Grundvolumina ohne signifikante Unterschiede der minimalen Randsäume

4.5. Vergleich der resultierenden Volumina

Anschließend wurden die Volumina verglichen, die durch die Anwendung der minimalen Randsäume zu den einzelnen Grundvolumina erhalten wurden. Dabei zeigten sich mit einem Mittelwert von 386,1 cm³ und 376,4 cm³ die größten Volumina ausgehend von den allein aus FET-PET Information erstellten Volumina {mR}BTV_{1,6} und {mR}BTV_{1,8}. Die Volumina von {mR}GTV ausgehend vom GTV, erstellt aus MRT- und CT-Information, zeigten eine mittlere Größe von 253,1 cm³. Die kleinsten Volumina im Vergleich mit mittleren Volumina von 347,7 cm³ und 349,3 cm³ zeigten dabei {mR}GTV_{MRT+PET(1,6)} und {mR}GTV_{MRT+PET(1,8)}, welche anhand kombinierter Informationen radiologischer und nuklearmedizinischer Bildgebungen erstellt wurden. Tabelle 6 zeigt die entsprechenden Volumina im Median und Mittelwert sowie ergänzende Informationen bezüglich der Verteilung.

	{mR}GTV	{mR}BTV _{1,6}	{mR}BTV _{1,8}	{mR}GTV _{MRT+PET(1,6)}	{mR}GTV _{MRT+PET(1,8)}
Mittelwert in cm ³	353,06	386,14	376,45	347,72	349,32
Median in cm ³	204,58	178,56	192,66	159,65	163,06
Minimum in cm ³	16,10	14,56	14,67	14,41	16,99
Maximum in cm ³	3754,43	4265,02	3813,80	4214,55	4016,23

Tabelle 6: Resultierende Volumina der minimalen Randsäume

Die gezeigten Unterschiede wurden daraufhin mittels des Wilcoxon-Tests auf ihre Signifikanz geprüft.

Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Volumina festgestellt werden. Die Signifikanzniveaus können der Tabelle 7 entnommen werden.

	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig) p =
$\{mR\}GTV - \{mR\}BTV_{1,6}$	-0,094 ^a	0,925
$\{mR\}GTV - \{mR\}BTV_{1,8}$	-0,471 ^a	0,637
$\{mR\}GTV - \{mR\}GTV_{MRT+PET(1,6)}$	-0,236 ^b	0,814
$\{mR\}GTV - \{mR\}GTV_{MRT+PET(1,8)}$	-0,330 ^a	0,741
$\{mR\}BTV_{1,6} - \{mR\}BTV_{1,8}$	-0,817 ^b	0,414
$\{mR\}BTV_{1,6} - \{mR\}GTV_{MRT+PET(1,6)}$	-0,518 ^a	0,604
$\{mR\}BTV_{1,6} - \{mR\}GTV_{MRT+PET(1,8)}$	-0,424 ^a	0,671
$\{mR\}BTV_{1,8} - \{mR\}GTV_{MRT+PET(1,6)}$	-1,210 ^a	0,226
$\{mR\}BTV_{1,8} - \{mR\}GTV_{MRT+PET(1,8)}$	-0,467 ^a	0,641
$\{mR\}GTV_{MRT+PET(1,6)} - \{mR\}GTV_{MRT+PET(1,8)}$	-0,746 ^a	0,456

Tabelle 7: Vergleich der resultierenden Volumina der minimalen Randsäume

Vergleich der Volumina der minimalen Randsäume auf Signifikanz mittels Wilcoxon-Test; *a: Basiert auf positiven Rängen. b: Basiert auf negativen Rängen*

4.6. Standardisierte Randsäume

Nachdem im ersten Teil anhand der minimalen Randsäume bereits gezeigt werden konnte, dass durch die kombinierte Verwendung von PET-generiertem BTV und MRT-basiertem GTV Potential für eine mögliche Reduktion der Randsäume besteht, sollte nun in einem weiteren Schritt ein Ansatz erarbeitet werden, welcher auch als Basis für einen weiterführenden prospektiven Studienansatz dienen könnte. Somit sollte dieser neben einem möglichen Speicherkoeffizienten für die semiautomatische Konturierung des biologischen Tumervolumens im PET auch einen geeigneten Randsaum enthalten, welcher einheitlich bei der Bestrahlungsplanung neu diagnostizierter Glioblastome verwendet werden kann.

4.6.1. Wahl des geeigneten Speicherkoeffizienten

Die Selektion des geeigneten Speicherkoeffizienten erfolgte anhand der vergleichenden Rezidivmusteranalyse unter Verwendung verschiedener Randsäume. Hierzu wurden die Randsäume 10 mm, 15 mm, 20 mm und 25 mm den Kombinationsvolumina $GTV_{MRT+PET(1,6)}$ und $GTV_{MRT+PET(1,8)}$ hinzugefügt und anschließend verglichen.

Aufgrund der hohen Rate an marginalen Rezidiven beider Speicherkoeffizienten wurde ein Randsaum von 10 mm als unzureichend eingeschätzt und für die weitere Auswertung ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurde ein Randsaum von 25 mm, da dieser

gegenüber einem Randsaum von 20 mm für beide Speicherkoeffizienten zu keiner weiteren Konversion der *marginalen* oder *exfield* Rezidive in die Klasse der *infield* Rezidive führte.

Somit wurden die beiden Randsäume 15 mm und 20 mm als Grundlage für die Selektion des geeigneten Randsaums weiter untersucht.

Die entsprechenden Rezidivmuster für die gewählten Randsäume 15 mm und 20 mm plus der beschriebenen Korrektur von 3 mm basierend auf dem Grundvolumen $GTV_{MRT+PET(1,8)}$ zeigten bei einem Randsaum von 15 mm plus 3 mm ein verbleibendes *marginales* Rezidiv.

Dieses konnte durch Erweiterung des Randsaums auf 20 mm plus 3 mm zu einem *infield* Rezidiv umklassifiziert werden. Unter Anwendung eines Randsaums von 20 mm plus 3 mm konnten 94,4% (n = 34) der Rezidive als *infield* klassifiziert werden.

Die einzelnen Rezidivmusterverteilungen werden in den nachfolgenden Tabellen dargestellt, (s. Tabelle 8 u. 9).

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Infield	33	91,7	91,7
Marginal	1	2,8	94,4
Exfield	2	5,6	100,0
Gesamt	36	100,0	

Tabelle 8: Rezidivmusterverteilung für $\{sR(18mm)\}GTV_{MRT+PET(1,8)}$

Häufigkeit	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Infield	34	94,4	94,4
Exfield	2	5,6	100,0
Gesamt	36	100,0	

Tabelle 9: Rezidivmusterverteilung für $\{sR(23mm)\}GTV_{MRT+PET(1,8)}$

Ausgehend von $GTV_{MRT+PET(1,6)}$ mit den Randsäumen 15 mm plus 3 mm und 20 mm plus 3 mm ergaben sich die folgenden Rezidivmuster (s. Tabelle 10 u. 11).

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Infield	34	94,4	94,4
Exfield	2	5,6	100,0
Gesamt	36	100,0	

Tabelle 10: Rezidivmusterverteilung für $\{sR(18mm)\}GTV_{MRT+PET(1,6)}$

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Infield	34	94,4	94,4
Exfield	2	5,6	100,0
Gesamt	36	100,0	

Tabelle 11: Rezidivmusterverteilung für $\{sR(23mm)\}GTV_{MRT+PET(1,6)}$

Hier zeigt sich bereits bei der Verwendung des Randsäume von 15 mm plus 3 mm kein verbleibendes *marginales* Rezidiv sowie ein Anteil von 94,4% ($n = 34$) *infield* Rezidiven. Durch die Erweiterung des Randsaums auf 20 mm plus 3 mm kann keine weitere Erhöhung des Anteils der *infield* Rezidive erreicht werden.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wurde für die weitere Auswertung ausschließlich das BTV mit dem Speicherkoeffizienten von 1,6 verwendet, da hier ein um 5 mm kleinerer Randsaum ausreichend war, um eine gleiche Verteilung bei der Rezidivmusteranalyse zu erhalten.

4.6.2. Vergleich der Rezidivmuster ausgewählter standardisierter Randsäume

Die ermittelten Rezidivmuster sind in Tabelle 12 dargestellt. Dabei zeigten jeweils ein Randsaum von 20 mm plus 3 mm für das Grundvolumen GTV, 20 mm plus 3 mm für $BTV_{1,6}$ und 15 mm plus 3 mm für $GTV_{MRT+PET(1,6)}$ ein vergleichbares Rezidivmuster mit jeweils 94,4% ($n = 34$) *infield* Rezidiven sowie keinem *marginalen* Rezidiv. Gemeinsam zeigten alle Rezidivmuster 5,6% ($n = 2$) *exfield* Rezidive, welche jedoch bei keinem der Grundvolumina durch eine Expansion des Randsaums um einen weiteren Schritt von 5 mm in die Klasse der *infield* Rezidive konvertierbar war.

Rezidiv	$\{sR(23mm)\}GTV$	$\{sR(23mm)\}BTV_{1,6}$	$\{sR(18mm)\}GTV_{MRT+PET(1,6)}$
Infield	34 (94,4 %)	34 (94,4 %)	34 (94,4 %)
Marginal	0	0	0
Exfield	2 (5,6 %)	2 (5,6 %)	2 (5,6 %)

Tabelle 12: Vergleich der Rezidivmuster ausgewählter standardisierter Randsäume

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die folgenden Paare aus Grundvolumen und Randsaum als geeignet für die weitere Auswertung der Bestrahlungsvolumina ausgewählt.

- GTV + 20 mm plus 3 mm
- $BTV_{1,6}$ + 20 mm plus 3 mm
- $GTV_{MRT+PET(1,6)}$ + 15 mm plus 3 mm

Dabei entsprach der geeignete Randsaum für das GTV, der aus der Rezidivmusteranalyse mit 20 mm plus 3 mm ermittelt wurde, dem Randsaum, der gemäß bereits geschilderter Methodik den bisherigen Standard bei der Bestrahlungsplanung widerspiegelt. So wurde in der weiteren Auswertung dieser Randsaum sowohl für den bisherigen Standard als auch in der Funktion des als passend ermittelten Randsaums für das Grundvolumen GTV verwendet.

4.6.3. Vergleich der resultierenden Bestrahlungsvolumina

In einem letzten Schritt sollten die ermittelten sowie anatomisch adaptierten, d.h. lediglich die intrakraniellen Anteile der durch Applikation der ermittelten geeigneten standardisierten Randsäume, Volumina in Abhängigkeit ihrer Grundvolumina miteinander verglichen werden. Bei dieser Auswertung wurden lediglich 33 Patienten berücksichtigt. Drei Patienten mit extensiven in der T2/FLAIR-Sequenz hyperintensiven Tumoranteilen wurden aus den bereits genannten Gründen ausgeschlossen

Die Mittelwerte dieser Volumina lagen hierbei bei 299,41 cm³ für das $\{sR(23mm)\}GTV$ entsprechend des bisherigen Standards, bei 355,9 cm³ für das $\{sR(23mm)\}BTV_{1,6}$ und 279,58 cm³ für das $\{sR(18mm)\}GTV_{MRT+PET(1,6)}$.

Zuletzt sollten diese Volumina mittels Wilcoxon-Test auf ihre Signifikanz geprüft werden. Dabei zeigte sich, dass das Volumen $\{sR(18mm)\}GTV_{MRT+PET(1,6)}$ basierend auf den kombinierten Informationen aus GTV und $BTV_{1,6}$ signifikant kleiner als jedes der beiden

anderen Volumina ist, welche lediglich entweder auf radiologischer Bildgebung oder auf nuklearmedizinischer Bildgebung basierten:

$$(\{sR(18mm)\}GTV_{MRT+PET(1,6)} < \{sR(23mm)\}GTV [p = 0,020]$$

und

$$\{sR(18mm)\}GTV_{MRT+PET(1,6)} < \{sR(23mm)\}BTV_{1,6} [p \leq 0,001])$$

Ebenfalls signifikant erwies sich der Unterschied der beiden Volumina:

$$\{sR(23mm)\}GTV < \{sR(23mm)\}BTV_{1,6} (p \leq 0,001).$$

Pt	BTV_{1,6} (cm³)	GTV (cm³)	GTV_{MRT+PET(1,6)} (cm³)	{sR(18mm)}GTV_{MRT+PET(1,6)} (cm³)	{sR(23mm)}GTV (cm³)	PTV (cm³)
1	43,64	61,54	78,38	410,40	490,92	454,6
2	9,93	5,87	10,82	150,02	182,35	203,3
3	3,29	28,96	31,39	254,24	329,72	313,62
4	3,53	11,38	15,06	209,53	228,68	163,29
5*	69,54	2,68	69,54	418,66	141,28	492,46
6	5,2	5,27	10,71	175,11	156,15	180,24
7	8,33	5,46	12,69	162,31	171,28	213,25
8	10,57	22,39	28,85	328,18	364,33	409,75
9	24,1	20,88	34,37	313,06	361,06	349,10
10	7,77	27,36	31,89	326,11	291,55	360,06
11	25,47	15,14	31,77	259,65	227,28	291,11
12	8,48	39,27	43,09	339,43	359,20	353,78
13	30,65	43,74	57,08	373,73	381,12	425,69
14	11,91	0,9	11,91	164,71	109,41	152,71
15*	35,37	6,09	40,18	421,85	185,79	240,27
16	19,69	11,63	24,28	246,34	234,27	254,89
17	23,22	14,31	25,13	217,19	255,32	251,91
18	14,1	13,76	17,07	172,46	216,06	219,29
19	26,57	65,39	67,69	380,33	487,90	381,81
20	28,24	46,26	61,08	435,59	509,42	441,47
21	25,72	40,21	51,57	361,02	363,42	332,95
22	25,03	6,76	30,15	255,24	191,32	304,67
23	19,94	31,78	45,14	304,14	373,03	397,05
24	126,79	92,71	133,86	573,10	582,20	499,94
25	53,35	34,15	54,91	335,31	321,95	253,79
26	18,61	13,54	19,44	197,98	258,35	269,44
27	9,5	2,67	9,68	146,01	143,00	131,56
28	9,14	3,84	10,95	168,30	212,13	271,88
29	30,8	42,51	50,06	349,76	460,75	484,17
30	25,49	34,47	49,79	325,72	352,35	304,39
31	5,02	0,78	5,02	108,72	113,49	84,63
32	69,02	35,06	73,31	563,44	500,43	543,05
33	10,62	4,85	11,28	255,92	237,74	400,26
34*	26,41	0,34	26,41	283,03	90,60	112,30
35	6,37	2,25	7,69	154,58	164,84	170,02
36	17,17	10,03	18,90	208,39	249,55	267,96
Median	19,82	14,04	30,77	271,34	252,44	297,75

Tabelle 133: Tumor- und Zielvolumina

Volumina von GTV, BTV, GTV_{MRT+PET(1,6)}, {sR(23mm)}GTV, ({sR(18mm)}GTV_{MRT+PET(1,6)}) und dem PTV des applizierten Bestrahlungsplans. Die drei für diese Auswertung ausgeschlossenen Patienten sind mit (*) hervorgehoben.

5. Diskussion

5.1. Allgemeines

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob eine Reduktion des Randsaums und damit eine Schonung gesunden Hirngewebes durch die Implementierung einer FET-PET in die Bestrahlungsplanung möglich ist. Bisher liegen zur Evaluierung von FET-PET-basierten Bestrahlungsplanungen bei der Behandlung primärer Glioblastome nur wenige Daten vor. Die meisten Studien, welche eine FET-PET-Untersuchung als Bestandteil eines multimodalen Therapieansatzes verwendet haben, wurden in der Rezidivsituation bereits vorbehandelter Glioblastompatienten durchgeführt. Hierbei lag das primäre Augenmerk vor allem auf Aspekten wie der Identifikation von residualem Tumolvolumen oder der verbesserten Differenzierung zwischen therapieassoziiierter Beschädigung der Blut-Hirn-Schranke, dem sogenannten Pseudoprogress, und dem tatsächlichen Progress des ursprünglichen Glioms [12,59]. Ziel der Implementierung der PET in die primäre Therapieplanung ist folglich, eine verbesserte Darstellung des mikroinvasiven Wachstumsmusters des Glioblastoms im Randbereich zu erzielen. Eben diese mangelnde Differenzierbarkeit bedingt die immer noch zum Teil sehr großen Sicherheitsrandsäume, welche für die Erstellung der CTVs verwendet werden. Somit wäre ein derartiger Informationsgewinn aus einer verbesserten Darstellung des metabolisch aktiven Tumors sehr erstrebenswert und würde einen weiteren Schritt bei der Verbesserung der Glioblastomtherapie bedeuten.

5.2. Diskussion der Methoden

Die hier vorgenommene Definition des biologischen Tumolvolumens erfolgte mithilfe eines semi-automatischen Prozesses, welcher anhand einer TBR definiert wurde. Diese Methodik entspricht dem gängigen Vorgehen in der Literatur und wurde bereits in mehreren Studien evaluiert [66,73]. Jedoch konnte in aktuellen Studien gezeigt werden, dass eine Aufnahme des FET-Tracers sowohl von reaktiven Astrozyten sowie von zerebralen Hämatomen stattfindet [54,70,77]. Besonders in diesem Studienkollektiv, welches unterschiedliche Vortherapien vor Akquisition der PET beinhaltet, bleibt der Einfluss auf die Spezifität in der Darstellung des PET offen.

Um bei der bildgebenden Darstellung des Glioms den Einfluss zusätzlicher Therapieregime auf die Konformität des Tumors zum Zeitpunkt der Darstellung und zum Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginns so gering wie möglich zu halten, wurde ein maximaler zeitlicher Abstand von 34 Tagen zwischen FET-PET und Bestrahlungsbeginn gewählt.

Jedoch muss diese Tatsache speziell bei der Betrachtung und dem Vergleich der Basisvolumina (GTV, BTV, $GTV_{MRT+PET}$) aus FET-PET und MRT berücksichtigt werden. Hier wurde bei der Konturierung der BTVs zugunsten der einheitlichen Methodik auf eine manuelle Nachkorrektur der semiautomatisch generierten Volumina verzichtet. Somit bleiben hier tumorumschlossenes Gewebe wie beispielsweise therapieassoziiertes Narbengewebe nach photodynamischer Therapie oder zentrale Resektionshöhlen in den Volumenangaben der BTVs unberücksichtigt. In Folge dessen muss angenommen werden, dass die tatsächlichen Volumina der BTVs bei analoger Konturierung entsprechend den Vorgaben für die Konturierung der GTVs als makroskopischer Tumoranteil plus Resektionshöhle bei der hier erfolgten Darstellung in manchen Fällen möglicherweise unterschätzt wurden. Aus diesem Grund wurde auch von einem detaillierten Vergleich von BTV und GTV abgesehen und das Augenmerk auf den Vergleich von GTV und $GTV_{MRT+PET}$ gelegt. Durch die Verwendung des Kombinationsvolumens konnte diese Abweichung vermieden werden, da diese PET-negativen Bereiche stets in dem Teilvolumen des GTV inkludiert waren.

Zu berücksichtigen bleibt jedoch, dass eine Projektion der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung aufgrund der Studienpopulation von lediglich 34 Individuen nur eingeschränkt möglich erscheint.

Somit wäre für zukünftige prospektive Studien ein einheitliches Therapiekonzept, sowie die zeitliche Datierung der PETs im Therapieverlauf wünschenswert. Dies war aufgrund des retrospektiven Studiendesigns in dieser Studie nicht umsetzbar.

5.3. Diskussion der Überlebensanalysen

Im Rahmen der hier durchgeführten Überlebensanalysen zeigte sich für das vorliegende Studienkollektiv ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben für Patienten mit nachgewiesener Mutation im IDH1 Gen sowie einem Patientenalter von unter 65 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten konnte lediglich für die Variable *infield* Rezidiv verglichen mit *exfield* Rezidiv nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund der variablen Therapieregime und des geringen Studienkollektivs kritisch betrachtet werden. Ein Grund, dass ein 5%-Signifikanzniveau bei der Korrelation von einer Mutation im IDH1 Gen und dem Gesamtüberleben nicht erreicht werden konnte, liegt, unter Berücksichtigung des medianen Gesamtüberlebens von 55,0 Monaten bei den Patienten mit Mutation im Vergleich zu 20,0 Monaten bei den Patienten ohne Mutation, in der geringen Fallzahl von Patienten mit Mutation im IDH1 Gen (5 Patienten). Zudem ist diese

geringe Fallzahl bei der Interpretation der Überlebensanalysen im Hinblick auf das Resektionsausmaß zu berücksichtigen. Der fehlende Nachweis eines verlängerten Überlebens in der Subgruppe nach vollständiger Resektion gegenüber den Subgruppen mit stereotaktischer Punktion bzw. subtotaler Resektion, dürfte vor allem darin begründet sein, dass diese einzelnen Subgruppen mit einer Stärke von 5, 8 bzw. 23 Patienten jeweils eine heterogene Gruppe bezüglich weiterer Merkmale (z.B. Mutation im IDH1 Gen und/oder Alter) darstellen. Eine weitere Subklassifizierung anhand dieser weiteren Merkmale erscheint aufgrund der ohnehin kleinen Gruppengrößen somit nicht zielführend. Dennoch fügen sie sich gut in die Ergebnisse der bestehenden Literatur ein, welche neben der hier ebenfalls gezeigten Korrelation zwischen einer Mutation im IDH1 Gen und dem progressionsfreien Überleben auch weitere Patientencharakteristika als anerkannte Prognosefaktoren zeigen konnten, da auch bei der vorliegenden Studie meist der gleiche Trend gezeigt werden konnte. Lediglich die Signifikanz wurde auf Grund der eingeschränkten Größe des Studienkollektivs verfehlt [1,13,99].

5.4. Rezidivmusteranalyse

5.4.1 Minimale Sicherheitsrandsäume

Darüber hinaus zeigte die anschließende Rezidivmusteranalyse, dass durch Kombination von PET- und CT/MRT-Bildgebungen die minimal notwendigen Sicherheitsrandsäume im Vergleich zu der alleinigen Verwendung entweder der PET- oder der CT/MRT-Untersuchungen geringer gewählt werden könnten, ohne mit häufigeren Rezidiven im Randbereich des Bestrahlungsvolumens verbunden zu sein.

Zu berücksichtigen bleibt dabei jedoch, dass durch die Kombination des GTV aus MRT/CT mit dem BTV aus der PET ein größeres Gesamttumorvolumen resultieren kann. Dies ist in Anbetracht aktueller Studien, welche die Gliomdarstellungen mittels MRT/CT und PET-Untersuchungen verglichen haben und eine Tendenz zu suggestiv größeren Tumorstadien in der PET-Untersuchung zeigen konnten, keineswegs überraschend [57]. Vielmehr ist es die vermeintlich logische Konsequenz, dass mit größeren Grundtumorstadien eine konsekutive Verkleinerung der notwendigen Randsäume bei gleicher Rezidivverteilung möglich sein sollte.

Somit lässt sich aus der alleinigen Betrachtung und dem Vergleich der minimalen Randsäume nur eine sehr limitierte Aussage über die mögliche Schonung des tumorfreien Hirngewebes treffen.

Eine derartige Schonung von gesundem Hirngewebe konnte beim anschließenden Vergleich der resultierenden Volumina aus jeweiligem Grundvolumen GTV, BTV, $GTV_{MRT+PET}$ und entsprechendem minimalen Randsaum gezeigt werden.

Somit legt dies als Konsequenz eine exaktere Ausbreitungsdarstellung mittels PET derjenigen Gliomausläufer nahe, welche im späteren Verlauf der Erkrankung möglicherweise in der unmittelbaren Nähe bzw. sogar der Ausgangspunkt des resultierenden Gliomrezidivs waren, und unterstreicht zum anderen die hohe Spezifität dieser molekularen Bildgebung.

Jedoch ist eine individuelle Bestimmung des notwendigen Randsaums erst in einer wie in dieser Dissertation durchgeführten, retrospektiven Rezidivmusteranalyse und somit zu einem Zeitpunkt, an dem das Rezidiv bereits aufgetreten ist, möglich. Somit dient diese Erhebung eines minimalen Randsaums lediglich dem Informationsgewinn zur Evaluation der biologischen Tumervolumina in diesem Patientenkollektiv sowie zur Ermittlung eines möglichen standardisierten Randsaums der Bestrahlungsplanung im nächsten Schritt.

5.4.2. Standardisierte Randsäume

Obwohl in dem ersten Schritt der durchgeführten Rezidivmusteranalyse der minimalen Randsäume und der daraus resultierenden Planungsvolumina das Potential zur Reduktion der Sicherheitsrandsäume bei erhaltener suggestiver Rezidivverteilung gezeigt werden konnte, dient dieser Ansatz noch nicht als Grundlage für ein mögliches prospektives Studiendesign. Hierzu wäre ein standardisierter Randsaum nötig, welcher wie bisher einheitlich auf das Kombinationsvolumen von BTV und GTV addiert werden könnte und dennoch die geforderten Ergebnisse erzielt. Um diese Frage beantworten zu können, wurden erneut Rezidivmusteranalysen auf Basis unterschiedlicher Randsäume für $GTV_{MRT+PET}$, bestehend aus den kontrastmittelaufnehmenden Bereichen im MRT und den Regionen mit erhöhter ^{18}F -Fluorethytyrosin-Traceraufnahme im PET, und für GTV, bestehend aus den kontrastmittelaufnehmenden Bereichen in der T1-Wichtung im MRT, durchgeführt. Hierbei zeigte das $CTV_{MRT+PET}$, erhoben aus $GTV_{MRT+PET}$ mit einem Randsaum von 18 mm, eine identische Rezidivverteilung in der Rezidivmusteranalyse wie das CTV_{MRT} aus GTV mit einem Randsaum von 20 mm. Sowohl für das $CTV_{MRT+PET}$ mit auf 15 mm reduziertem Randsaum als auch für das CTV_{MRT} mit 20 mm Randsaum, das dem bisher gängigen Standards entspricht, zeigte mit 94,4% *infield* und 5,6% *exfield* Rezidiven eine sehr gute Abdeckung der späteren Rezidivlokalisationen bei einer entsprechenden primären Bestrahlungsplanung. Bemerkenswert ist zudem, dass in beiden

Fällen keine marginalen Rezidive gefunden werden konnten. Dieses Ergebnis in Kombination mit der Tatsache, dass auch durch weitere Expansion der Sicherheitsrandsäume um bis zu 5 mm keine Konversion eines *exfield* Rezidivs in die Klasse der *marginalen* oder *infield* Rezidive erreicht werden konnte, stützt die Annahme, dass ein auf 15 mm reduzierter Randsaum bei einer MRT- und FET-PET-basierten Bestrahlungsplanung ausreichend sein könnte.

Der Nachweis, dass durch die Verwendung eines PET-basierten Grundvolumens grundsätzlich kleinere Randsäume denkbar wären, konnte bereits in weiteren Rezidivmusteranalysen gezeigt werden. So war es beispielsweise in einer dieser Studien möglich, unter Verwendung eines Randsaums von lediglich 12 mm mit 82% einen sehr großen Anteil an zentralen Rezidiven zu erhalten, wenn ein Tumervolumen, gewonnen aus den kombinierten Informationen aus MRT und PET, als Grundlage der Konturierung verwendet wurde. Eine weitere Extension des Randsaums führte, wie auch bei dem hier dargestellten Patientenkollektiv, zu keiner Veränderung des Rezidivmusters hin zu einer Verteilung mit mehr *infield* Rezidiven [54]. Des Weiteren konnten Harat *et al.* zeigen, dass Glioblastome dazu neigen, in den Bereichen zu rezidivieren, in denen zuvor eine erhöhte Traceraufnahme im PET festgestellt werden konnte, wenn diese später nicht in das Bestrahlungsvolumen einbezogen wurden [26]. In einer der ersten prospektiven Studien, die eine FET-PET-basierte Radiotherapieplanung an 19 Patienten untersuchte, zeigten sich zwar auf der einen Seite die zu erwartenden, teilweise großen Unterschiede zwischen BTVs und GTVs, wobei in einem Drittel der Fälle eine PET-positive Ausdehnung von > 2,0 cm über das GTV hinausreichend festgestellt werden konnte. Jedoch kam es dennoch trotz Verwendung des Vereinigungsvolumens aus GTV und PET zu keiner signifikanten Vergrößerung der Bestrahlungsvolumina [97]. Diese Ergebnisse stehen in enger Verbindung zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Jedoch konnte im Rahmen dieser Dissertation darüber hinaus ein standardisierter Randsaum definiert werden, mit dessen Verwendung nicht nur keine Vergrößerung der Bestrahlungsvolumina, sondern sogar eine signifikante Reduktion dieser erreicht werden konnte. Zu berücksichtigen ist zusätzlich, dass auch bei der MRT-basierten leitliniengerechten Konturierung, besonders bei vollständigem Einschluss des begleitenden Ödems in der T2/FLAIR-Sequenz, die empfohlene Strahlenbelastung für das Gehirn nicht selten überschritten wird [59]. Darüber hinaus zeigen auch die drei Patienten, welche bei der Auswertung der resultierenden Volumina bei standardisierten Randsäumen ausgeschlossen wurden, das Potential der FET-PET basierten Bestrahlungsplanung. Alle drei Patienten zeigten in den MRT Sequenzen einen kleinen

kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteil in der T1 Sequenz, sowie eine ausgedehnte Signalintensität in der T2/FLAIR Sequenz. Eine Differenzierung zwischen nicht kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteilen und Begleitödem erscheint hier allein anhand der MRT nicht oder nur eingeschränkt möglich. Eine vollständige Inklusion der T2/FLAIR-Hyperintensität wäre mit einem extensiven Bestrahlungsvolumen und einer daraus resultierenden hohen Dosisbelastung angrenzender Risikostrukturen verbunden. Eine alleinige Bestrahlungsplanung anhand des Kontrastmittel-aufnehmenden Tumoranteils mit einem Randsaums von 20 mm hätte jedoch nur zur Inklusion des späteren Rezidivs in zwei der drei Fälle geführt. Die Tatsache, dass in allen drei Fällen die Tracer-aufnehmenden Bereiche des FET-PET mit reduziertem standardisiertem Randsaum zu einem wesentlich kleineren Bestrahlungsvolumen führen würden und dennoch in allen drei Fällen die Lokalisation des späteren Rezidivs umschließen, zeigt die Möglichkeiten und Vorzüge einer FET-PET basierten Planung. Somit erscheint eine Reduktion des Sicherheitsrandsaums durch PET-basierte Bestrahlungsplanung bei der Therapie neudiagnostizierter Glioblastome ein vielversprechender und realisierbarer Ansatz mit der Möglichkeit, gesundes angrenzendes Hirngewebe zu schonen.

5.5. Ausblick

Die erhaltenen Ergebnisse der vorliegenden Studie können nun mit Erkenntnissen der letzten Jahre hinsichtlich der Bestrahlung von Glioblastomen und weiteren Errungenschaften bezüglich der Darstellbarkeit maligner Hirntumoren durch andere Bildgebungsmodalitäten in Zusammenhang gesetzt werden. So ist bekannt, dass Glioblastome unter den aktuellen Therapiestandards im überwiegenden Teil zu Lokalrezidiven neigen. Ein möglicher Ansatz zur Lösung dieses Problems wurde in der Dosisescalation der Bestrahlung gesehen. Zwar konnte in den anschließenden Studien die lokale Tumorkontrolle durch eine Dosisescalation auf bis zu 90,0 Gy verbessert werden, was jedoch mit einer Zunahme der akuten Strahlentoxizität sowie einer ausgedehnten Radionekrose verbunden war [23].

Durch die neusten Errungenschaften in der Bestrahlungsplanung und -durchführung, beispielsweise in Form von IMRT und VMAT, welche die Umsetzung komplexerer Bestrahlungspläne und die Applikation eines *simultanen integrierten Boost* (SIB) ermöglichen, wurde die Idee der Dosisescalation erneut aufgegriffen. Eine aktuelle Studie von Piroth *et al.* mit 22 Patienten untersuchte den Effekt einer Radiochemotherapie mit SIB auf die PET-positiven Bereiche nach vorhergehender Operation. Hierbei wurde eine Gesamtdosis von 60,0 Gy im MRT-basierten PTV sowie eine Gesamtdosis 72,0 Gy im PET-PTV angestrebt. Die im weiteren Krankheitsverlauf beobachteten Rezidive

befanden sich alle im MRT-positiven und somit im nicht dosiseskalierten Bereich. Gleichzeitig kam es zu keiner Erhöhung von Früh- oder Spättoxizitäten als Folge der Dosiseskalation. Ein Einfluss auf die Überlebensparameter PFS und OS konnte allerdings nicht gezeigt werden.

Jedoch wurde hier weiterhin ein regulärer Sicherheitsrandsaum für im MRT Kontrastmittel aufnehmende Bereiche von 2,0-3,0 cm verwendet, während zur Definition des PET-PTV lediglich ein Randsaum von 5 mm addiert wurde [69]. Somit wäre hier eine gezielte Ausweitung der dosiseskalierten Bereiche wünschenswert, um ein höheres Maß an lokaler Kontrolle zu erreichen.

Auf der anderen Seite stehen mit der Einführung von funktionellen MRT-Sequenzen, wie den Diffusions- oder Perfusionssequenzen, neue Bildgebungsmodalitäten zur Verfügung, welche ebenfalls eine verbesserte Darstellung und somit eine genauere Tumorkonturierung ermöglichen.

Es ist daher Aufgabe zukünftiger prospektiver Studien, den Nutzen eines reduzierten standardisierten Randsaums, möglicherweise auch in Kombination mit neuen MRT-Sequenzen, sowie mögliche Limitationen der FET-basierten Dosiseskalation zu evaluieren.

6. Zusammenfassung

Biologische Tumervolumina (BTVs) aus Positronen-Emissions-Tomographien (PET) mit Aminosäure-Tracern wie [^{18}F]Fluor-Ethyl-Tyrosin (FET) werden aufgrund ihrer hohen Spezifität bei der Darstellung vitaler Gliomzellen in der Rezidivbehandlung des Glioblastoms bereits komplementär verwendet. Jedoch könnte die unterstützende Verwendung von FET-PETs zu MRT/CT auch in Primärsituationen helfen, das charakteristisch diffuse, mikroinvasive Wachstumsmuster des Glioblastoms, sowie nicht Kontrastmittel-aufnehmende Tumoranteile besser abzubilden. Hierdurch könnte eine Adaptation der Sicherheitsrandsäume möglich werden, welche kleinere Bestrahlungsvolumina bei äquivalenter Tumorkontrolle im Randbereich des Bestrahlungsvolumens ermöglichen würde. Vor diesem Hintergrund wurde eine Rezidivmusteranalyse mittels FET-PET basierter BTVs durchgeführt. Die Bestrahlungspläne von 36 Patienten mit Glioblastom wurden retrospektiv analysiert. Alle Patienten hatten eine FET-PET-Bildgebung vor Beginn der Radiotherapie. Entsprechend der EORTC/NCIC-Studie 22981/26981 erhielten alle Patienten eine konkomitante Radiochemotherapie mit Temozolomid in Fraktionen von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy und hatten zum Zeitpunkt der Auswertung ein Rezidiv gemäß der RANO-Kriterien. Das GTV (MRT), BTV (PET) und die Vereinigungsmenge $\text{GTV}_{\text{MRT+PET}(1,6)}$ (MRT und PET) wurden in der Fusionsbildgebung von MRT, CT und PET konturiert. Basierend auf diesen drei Volumina wurden die minimalen Randsäume für einen vollständigen Einschluss des Rezidivs erhoben und analysiert. Anschließend wurde eine vergleichende Rezidivmusteranalyse unter Verwendung standardisierter Randsäume von 18 mm, 23 mm und 28 mm durchgeführt. Des Weiteren wurden die resultierenden Volumina von GTV, BTV und $\text{GTV}_{\text{MRT+PET}(1,6)}$ einschließlich des jeweiligen Randsaums anatomisch adaptiert und verglichen. Der Median der GTVs ($14,04 \text{ cm}^3$) war kleiner als der der BTVs ($19,82 \text{ cm}^3$) und der Vereinigungsmenge $\text{GTV}_{\text{MRT+PET}(1,6)}$ ($30,77 \text{ cm}^3$). Für den minimalen, das Rezidiv umschließenden Randsaum zeigte der Wilcoxon-Test einen signifikanten Unterschied zwischen der Vereinigungsmenge $\text{GTV}_{\text{MRT+PET}(1,6)}$ (12,5 mm) und den GTVs (17 mm) ($p \leq 0,05$). Die vergleichende Rezidivmusteranalyse zeigte jeweils für die Randsäume von 20 mm + 3 mm für GTV sowie 15 mm + 3 mm für $\text{GTV}_{\text{MRT+PET}(1,6)}$ mit 94,1% *infield*, keinem *marginalem* und 5,9% *exfield* Rezidiven eine äquivalente Verteilung. Im Mittel waren die Volumina für GTV + 20 mm + 3 mm ($296,19 \text{ cm}^3$) signifikant kleiner als für $\text{GTV}_{\text{MRT+PET}(1,6)}$ + 15 mm + 3 mm ($280,82 \text{ cm}^3$) ($p \leq 0,05$). Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie legen nahe, dass die unterstützende

Verwendung von FET-PET-Bildgebungen bei der Bestrahlungsplanung von Glioblastomen in der Primärsituation zu einer Reduktion der Bestrahlungsvolumina beitragen könnte, ohne mit einer erhöhten Rezidivrate im Randbereich des Bestrahlungsvolumens verbunden zu sein. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie zu bestätigen.

7. Literaturverzeichnis

1. Ahmadloo N, Kani AA, Mohammadianpanah M, Nasrolahi H, Omidvari S, Mosalaei A, Ansari M. Treatment outcome and prognostic factors of adult glioblastoma multiforme. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2013;25:21–30.
2. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams H-P, Kunze S. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994;34:45–61.
3. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, La Fougere C, Pope W, Law I, Arbizu J, Chamberlain MC, Vogelbaum M, Ellingson BM, Tonn JC. Response assessment in Neuro-oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncology.* 2016;18(09):1199–1208.
4. Amelio D, Lorentini S, Schwarz M, Amichetti M. Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma: a systematic review on clinical and technical issues. *Radiother Oncol* 2010;97:361–369.
5. Aydin H, Sillenbergh I, von Lieven H. Patterns of failure following CT-based 3-D irradiation for malignant glioma. *Strahlenther Onkol.* 2001;177:424–31.
6. Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol.* 2008;116:597–602.
7. Berens ME, Giese A. “...those left behind.” Biology and oncology of invasive glioma cells. *Neoplasia.* 1999;1(3):208–219.
8. Bergström M, Lundqvist H, Ericson K, Lilja A, Johnström P, Långström B, von Holst H, Eriksson L, Blomqvist G. Comparison of the accumulation kinetics of (methyl-¹¹C)-methionine and d-(methyl-¹¹C)-methionine in brain tumors studied with positron emission tomography. *Acta Radiol* 1987;28:225–229.
9. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer* 1991;64:769–774.
10. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, Vecht C. Glioblastoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;67(2):139–152.
11. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9(5):453–461.

12. Buchmann N, Klasner B, Gempt J, Bauer JS, Pyka T, Delbridge C, Meyer B, Krause BJ, Ringel F. (18)F-fluoroethyl-L-thyrosine positron emission tomography to delineate tumor residuals after glioblastoma resection: a comparison with standard post-operative magnetic resonance imaging. *World Neurosurg.* 2016;89:420-426.
13. Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin. Oncol.* 2003;30(6 Suppl. 19):10-14.
14. Capper D, Zentgraf H, Balss J, Hartmann C, von Deimling A. Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation. *Acta Neuropathol.* 2009;118:599-601.
15. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med.* 2007;48:1468-1481.
16. Cyran CC, Paprottka PM, Eisenblatter M, Clevert DA, Rist C, Nikolaou K, Lauber K, Wenz F, Hausmann D, Reiser MF, Belka C, Niyazi M. Visualization, imaging and new preclinical diagnostics in radiation oncology. *Radiat Oncol.* 2014;9:3.
17. De Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St. Germaine-Smith C, Day L, Lam D, Jette N. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology.* 2015;17(6):776-783.
18. De Witte O, Lefranc F, Levivier M, Salmon I, Brothi J, Goldman S. FDG-PET as a prognostic factor in high-grade astrocytoma. *J Neurooncol.* 2000;49(2):157-163.
19. Essig M, Anzalone N, Combs SE, Dorfler A, Lee SK, Picozzi P, Rovira A, Weller M, Law M. MR imaging of neoplastic central nervous system lesions: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33:803-817.
20. Farrell CJ, Plotkin SR. Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurol Clin* 2007;25(4): 925-946.
21. Fathinul F, Nordin AJ, Lau WFE. 18[F]FDG-PET/CT is a useful molecular marker in evaluating tumour aggressiveness: a revised understanding of an in-vivo FDG-PET imaging that alludes the alteration of cancer biology. *Cell Biochem. Biophys.* 2013;66:37-43.
22. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* 2007;25:867-890.

23. Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, M.H. Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussiere M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte T, Liebsch NJ, Harsh GR. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg.* 1999;91:251-260.
24. Gerstner ER, McNamara MB, Norden AD, Lafrankie D, Wen PY. Effect of adding temozolomide to radiation therapy on the incidence of pseudo-progression. *J Neurooncol.* 2009;94(1):97–101.
25. Grosu A-L, Astner ST, Riedel E, Nieder C, Wiedenmann N, Heinemann F, Schwaiger M, Molls M, Wester H-J, Weber WA. An interindividual comparison of O-(2-[18F] Fluoroethyl)-L-Tyrosine (FET)–and L-[Methyl-11C] methionine (MET)–PET in patients with brain gliomas and metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:1049–1058.
26. Harat M, Małkowski B, Makarewicz R. Pre-irradiation tumour volumes defined by MRI and dual time-point FET-PET for the prediction of glioblastoma multiforme recurrence: a prospective study. *Radiother Oncol.* 2016;120:241–247.
27. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, Westphal M, Schackert G, Meyermann R, Pietsch T, Reifenberger G, Weller M, Loeffler M, von Deimling A. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2010;120:707–718.
28. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JEC, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997–1003.
29. Hegi ME, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S, Otten P, van Melle G, de Tribolet N, Stupp R. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 2004;10:1871–1874.
30. Hegi ME, Janzer RC, Lambiv WL, Gorlia T, Kouwenhoven MCM, Hartmann C, von Deimling A, Martinet D, Besuchet-Schmutz N, Diserens AC, Hamou MF, Bady P, Weller M, van den Bent MJ, Mason WP, Mirimanoff RO, Stupp R, Mokhtari K, Wesseling P. Presence of an oligodendroglioma-like component in newly diagnosed glioblastoma identifies a pathogenetically heterogeneous subgroup and lacks prognostic value: central pathology review of the EORTC_26981/NCIC_CE.3 trial. *Acta Neuropathol.* 2012;123:841–852.

31. Herholz K, Holzer T, Bauer B, Voges J, Ernestus RI, Mendoza G, Weber-Luxemburger G, Lottgen J, Thiel A, Wienhard K, Heiss WD. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology*. 1998;50:1316–1322.
32. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, Hau P, Kortmann RD, Krex D, Grauer O, Goldbrunner R, Schnell O, Bähr O, Uhl M, Seidel C, Tabatabai G, Kowalski T, Ringel F, Schmidt-Graf F, Suchorska B, Brehmer S, Weyerbrock A, Renovanz M, Bullinger L, Galldiks N, Vajkoczy P, Misch M, Vatter M, Urbach H, Coenen M, Wick W, Weller M, Fimmers R, Schmid M, Hattingen E, Pietsch T, Koch C, Glas M. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:678–688.
33. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980;30:907–911.
34. Holzer T, Herholz K, Jeske J, Heiss WD. FDG-PET as a prognostic indicator in radiochemotherapy of glioblastoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1993;17(5):681–687.
35. Hubner KF, Purvis JT, Mahaley SM, Jr, Robertson JT, Rogers S, Gibbs WD, King P, Partain CL. Brain tumor imaging by positron emission computed tomography using 11C-labeled amino acids. *J Comput Assist Tomogr*. 1982;6:544–550.
36. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Linet MS. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Eng J Med* 2001;344(2):79–86.
37. Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, Kubota R, Sasaki T, Ishii S, Senda M. Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? *J Nucl Med*. 1993;34:1936–1943.
38. Johnson DR, O'Neill BP. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol*. 2012;107:359–364.
39. Kelly PJ, Daumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg*. 1987;66:865–874.
40. Kleihues P, Ohgaki H. Phenotype vs genotype in the evolution of astrocytic brain tumors. *Toxicol Pathol*. 2000;28:164–170.
41. Koh J, Cho H, Kim H, Kim SI, Yun S, Park CK, Lee SH, Choi SH, Park SH. IDH2 mutation in gliomas including novel mutation. *Neuropathology*. 2015;35:236–244.

42. Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, Hentschel B, Reifenberger G, Pietsch T, Weller M, Tonn JC. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Annals of Oncology*. 2013;24(12):3117–3123.
43. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, De Monte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001;95:190–198.
44. Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, Johansen C, Klaeboe L, Lonn S, Swerdlow AJ, Tynes T, Salminen T. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Intl J Cancer* 2007;120(8):1769–1775.
45. La Fougere C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth FW, Tonn JC. Molecular imaging of gliomas with PET: Opportunities and limitations. *Neuro-Oncol*. 2011;13:806–819.
46. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2002;64:259–273.
47. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(20):1544–1550.
48. Liu L, Markowitz S, Gerson SL. Mismatch repair mutations override alkyltransferase in conferring resistance to temozolomide but not to 1,3-bis(2-chloroethyl)nitrosourea. *Cancer Res*. 1996;56:5375–5379.
49. Lonn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M, Feychting M. Long-term mobile phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol*. 2005;161(6):526–535.
50. Lorentini S, Amelio D, Giri MG, Fellin F, Meliado G, Rizzotti A, Amichetti M, Schwarz M. IMRT or 3D-CRT in glioblastoma? A dosimetric criterion for patient selection. *Technol Cancer Res Treat*. 2013;12:411–420.
51. Louis DN. A molecular genetic model of astrocytoma histopathology. *Brain Pathol*. 1997;7:755–764.
52. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Ranger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016;131:803–820.
53. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*. 2007;114:97–109.

54. Lundemann M, Costa JC, Law I, Engelholm SA, Muhic A, Poulsen HS, Munk af Rosenschold P. Patterns of failure for patients with glioblastoma following O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET- and MRI-guided radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2017;122(3):380–386.
55. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R. Temozolomide versus standard 6- week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:916–926.
56. Melean G, Sestini R, Ammannati F, Papi L. Genetic insights into familial tumors of the nervous system. *Am J Med Genet C (Semin Med Genet.)* 2004;129C(1):74–84.
57. P. Munck Af Rosenschold, J. Costa, S.A. Engelholm, M.J. Lundemann, I. Law, L. Ohlhues, Engelholm S. Impact of [18F]-fluoro-ethyl-tyrosine PET imaging on target definition for radiation therapy of high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2015;17:757-763.
58. Nestle U, Weber W, Hentschel M, Grosu AL. Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography. *Phys Med Biol.* 2009;54:R1–R25.
59. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, Grosu AL, Lagerwaard FJ, Minniti G, Mirimanoff RO, Ricardi U, Short SC, Weber DC, Belka C. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas”. *Radiother Oncol.* 2016;118:35–42.
60. Ochs K, Kaina B. Apoptosis induced by DNA damage O6-methylguanine is Bcl-2 and caspase-9/3 regulated and Fas/caspase-8 independent. *Cancer Res.* 2000;60:5815-5824.
61. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa, Di Patre PL, Burkhard C, Schuler D, Probst-Hensch NM, Maiorka PC, Baeza N, Pisani P, Yonekawa, Yasargil MG, Lutolf UM, Kleihues P. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004;64:6892–6899.
62. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:764–772.
63. Olivero WC, Dulebohn SC, Lister JR. The use of PET in evaluating patients with primary brain tumors: is it useful? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58:250–252.
64. Ostrom Q.T, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology.* 2015;17:1–62.

65. Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks RA, DeLaPaz RL, Kornblith PL, Smith BH, Rizzoli HV, Kessler RM, Manning RG, Channing M, Wolf AP, O'Connor CM. Work in progress: [¹⁸F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. *Radiology*. 1982;144:885–889.
66. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Muller HW, Zilles K, Coenen HH, Langen K-J. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*. 2005;128:678–687.
67. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W, Osoba D, Rossiter JP, Sahgal A, Hirte H, Laigle-Donadey F, Franceschi E, Chinot O, Golfopoulos V, Fariselli L, Wick A, Feuvret L, Back M, Tills M, Winch C, Baumert BG, Wick W, Ding K, Mason WP. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1027–1037.
68. Pietsch T, Wiestler OD. Molecular neuropathology of astrocytic brain tumors. *J Neurooncol*. 1997;35:211–222.
69. Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, Klotz J, Schaar S, Stoffels G, Galldiks N, Coenen HH, Kaiser HJ, Langen KJ, Eble MJ. Integrated boost IMRT with FET-PET-adapted local dose escalation in glioblastomas. results of a prospective phase II study. *Strahlenther Onkol*. 2012;188:334–339.
70. Piroth MD, Prasath J, Willuweit A, Stoffels G, Sellhaus B, van Osterhout A, Geisler S, Shah NJ, Eble MJ, Coenen HH, Langen K-J. Uptake of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine in reactive astrocytosis in the vicinity of cerebral gliomas. *Nucl Med Biol*. 2013;40:795–800.
71. Pirotte BJ, Levivier M, Goldman S, Massager N, Wikler D, Dewitte O, Bruneau M, Rorive S, David P, Brothi J. Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2009;64(3):471–481.
72. Popperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, Gildehaus FJ, Kretschmar HA, Tonn JC, Tatsch K. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumor grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1933–1942.
73. Poulsen SH, Urup T, Grunnet K, Christensen IJ, Larsen VA, Jensen ML, Munck af Rosenschold P, Poulsen HS, Law I. The prognostic value of FET PET at radiotherapy planning in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:373–381.
74. Preston-Martin S. Epidemiology of primary CNS neoplasms. *Neurol Clin*. 1996;14(2):273–90.

75. Preusser M, de Ribaupierre S, Wohrer A, Erridge SC, Hegi M, Weller M, Stupp R. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol*. 2011;70:9–21.
76. Ryken TC, Aygun N, Morris J, Schweizer M, Nair R, Spracklen C, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of imaging in the management of progressive glioblastoma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2014;118(3):435–460.
77. Salber D, Stoffels G, Oros-Peusquens AM, Shah NJ, Reifenberger G, Hamacher K, Coenen HH, Langen KJ. Comparison of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine and L-3H-methionine uptake in cerebral hematomas. *J Nucl Med: Off Publ Soc Nucl Med*. 2010;51(5):790–797.
78. Sanai N, Berger MS. Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics*. 2009;6:478–486.
79. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, El Hallani S, Boisselier B, Mokhatari K, Hoang-Xuan K, Delattre J-Y. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol*. 2009;27:4150–4154.
80. Sasajima T, Miyagawa T, Oku T, Gelovani JG, Finn R, Blasberg R. Proliferation-dependent changes in amino acid transport and glucose metabolism in glioma cell lines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:1244–1256.
81. Sawaya R. Extent of resection in malignant gliomas: a critical summary. *J Neurooncol*. 1999;42:303–305.
82. Silbergeld DL, Chicoine MR. Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *J. Neurosurg*. 1997;86:525–531.
83. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, Isaacson S, Rotman M, Asbell SO, Nelson JS, Weinstein AS, Nelson DF. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26:239–244.
84. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002;359(9311):1011–1018.
85. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:392–401.

86. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. ESMO Guidelines Working Group: High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25:93–101.
87. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross G, Mirimanoff RO. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:459–466.
88. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–996.
89. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idbaih A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meco F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran D, Brem S, Hottinger A, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Bruna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(23):2306–2316.
90. Sturm D, Witt H, Hovestadt V et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 2012;22:425–437.
91. Suchorska B, Jansen NL, Linn J, Kretzschmar H, Janssen H, Eigenbrod S, Simon M, Popperl G, Kreth FW, La Fougere C, Weller M, Tonn JC. Biological tumor volume in 18FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM. *Neurology.* 2015;84:710–719.
92. Tsien CI, Brown D, Normolle D, Schipper M, Piert M, Junck L, Heth J, Gomez-Hassan D, Ten Haken RK, Chenevert T, Cao Y, Lawrence T. Concurrent temozolomide and dose-escalated intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18:273–279.
93. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* 2009;324(5930):1029–1033.
94. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1405–1409.

95. Walter F, la Fougère C, Belka C and Niyazi M. Technical issues of [18F]FET-PET imaging for radiation therapy planning in malignant glioma patients – a review. *Front. Oncol.* 2012;2:130.
96. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol.* 2009;174:1149–1153.
97. Weber DC, Zilli T, Buchegger F, Casanova N, Haller G, Rouzaud M, Nouet P, Dipasquale G, Ratib O, Zaidi H, Veas H, Miralbell R. [(18)f]fluoroethyltyrosine-positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma. *Radiat Oncol.* 2008;3:44.
98. Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J Clin Oncol.* 2006;24:3282–3292.
99. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Tonn JC, Heese O, Krex D, Nikkhah G, Pietsch T, Wiestler O, Reifenberger G, von Deimling A, Loeffler M. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(34):5743–5750.
100. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, Cohen-Jonathan-Moyal E, Frappaz D, Henriksson R, Balana C, Chinot O, Ram Z, Reifenberger G, Soffietti R, Wick W and European Association for Neuro-Oncology Task Force on Malignant G. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *The Lancet Oncology.* 2014;15(9):e395–403.
101. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008;359:492–507.
102. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28:1963-72.
103. Wohrer A, Waldhor T, Heinzl H, Hackl M, Feichtinger J, Gruber-Mösenbacher U, Kiefer A, Maier H, Motz R, Reiner-Concin A, Richling B, Idriceanu C, Scarpatetti M, Sedivy R, Bankl H-C, Stiglbauer W, Preusser M, Rossler K, Hainfellner JA. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. *J Neurooncol.* 2009;95:401–411.
104. Wong TZ, van der Westhuizen GJ, Coleman RE. Positron emission tomography imaging of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* 2002;12(4):615–626.

105. Wrensch M, Wiencke JK, Wiemels J, Miike R, Patoka J, Moghadassi M, McMillan A, Kelsey KT, Aldape K, Lamborn KR, Parsa AT, Sison JD, Prados MD. Serum IgE, tumor epidermal growth factor receptor expression, and inherited polymorphisms associated with glioma survival. *Cancer Res.* 2006;66:4531–4541.
106. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(8):765–773.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mechanismus der Annihilation und Skizze des Ablaufs eines Positronen-Emissions-Tomographie-Scans (PET)	7
Abbildung 2: Strukturformeln der beiden Aminosäure-Tracer für die Positronen-Emissions-Tomographie.....	9
Abbildung 3: Beispielpatient: Konturierung und standardisierte Randsäume	26
Abbildung 4: Patient mit extensiven nicht-contrastmittelaufnehmenden, jedoch PET-positiven Tumoranteilen	29
Abbildung 5: Verteilungsmuster der Primärtumoren	33
Abbildung 6: Verteilungsmuster der Rezidivtumoren	34
Abbildung 7: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von OS und dem Geschlecht	36
Abbildung 8: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von PFS und dem Geschlecht.....	37
Abbildung 9: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von OS und dem Ausmaß der Operation.	38
Abbildung 10: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von PFS und dem Ausmaß der Operation.....	38
Abbildung 11: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von OS und dem Methylierungsstatus des MGMT-Promotors	39
Abbildung 12: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von PFS und dem Methylierungsstatus des MGMT-Promotors	40
Abbildung 13: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von OS und einer Mutation im IDH1 Gen.....	41
Abbildung 14: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von PFS und einer Mutation im IDH1 Gen	41
Abbildung 15: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von OS und dem Alter	42
Abbildung 16: Kaplan–Meier Kurve der Serie von 36 Patienten mit primärem Glioblastom bezüglich der Assoziation von PFS und dem Alter	43
Abbildung 17: Vergleich der Grundvolumina und deren Mediane	44

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Rezidivmusterklassifikation und standardisierte Randsäume.....	25
Tabelle 2: Patientencharakteristika	35
Tabelle 3: Minimale Randsäume der einzelnen Grundvolumina	45
Tabelle 4: Grundvolumina mit signifikanten Unterschieden der minimalen Randsäume	45
Tabelle 5: Grundvolumina ohne signifikante Unterschiede der minimalen Randsäume	46
Tabelle 6: Resultierende Volumina der minimalen Randsäume.....	46
Tabelle 7: Vergleich der resultierenden Volumina der minimalen Randsäume	47
Tabelle 8: Rezidivmusterverteilung für $\{sR(18mm)\}GTV_{MRT+PET(1,8)}$	48
Tabelle 9: Rezidivmusterverteilung für $\{sR(23mm)\}GTV_{MRT+PET(1,8)}$	48
Tabelle 10: Rezidivmusterverteilung für $\{sR(18mm)\}GTV_{MRT+PET(1,6)}$	49
Tabelle 11: Rezidivmusterverteilung für $\{sR(23mm)\}GTV_{MRT+PET(1,6)}$	49
Tabelle 12: Vergleich der Rezidivmuster ausgewählter standardisierter Randsäume	50
Tabelle 13: Tumor- und Zielvolumina	52

10. Abkürzungsverzeichnis

¹⁸ F-FET	¹⁸ F-Fluorethyltyrosin
¹¹ C-MET	¹¹ C-Methionin
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
3D-CRT	3-D-conformal radiotherapy
AS	Aminosäure
BTV	Biological tumor volume
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTV	clinical target Volume
EGFR	Epidermal growth Factor Receptor
FLAIR	Fluid attenuation inversion recovery
Gy	Gray
GTR	Vollständige Resektion
GTV	Gross tumor Volume
IDH1	Isocitratdehydrogenase 1
IDH2	Isocitratdehydrogenase 2
i.v.	Intra-venös
IMRT	Intensity modulated radiotherapy
KPS	Karnofsky Performance Status Scale
KOF	Körperoberfläche
MBq	Megabecquerel
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor

PE	Probeexzision
PET	Positronen-emissions-tomographie
PTV	Planning target volume
ROI	Region of interest
STR	Subtotale Resektion
TBR	Tumor-to-background ratio
VMAT	Volumetric modulated arc radiotherapy
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich denjenigen Personen meinen Dank entgegenbringen, die mich bei der Erstellung der Arbeit in besonderer Weise unterstützt haben und ohne deren Hilfe das Verfassen dieser Dissertationsschrift nicht möglich gewesen wäre.

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Claus Belka für die stete Unterstützung sowie die produktiven und ermutigenden Gespräche bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Karim-Maximilian Niyazi, für die Überlassung des Themas sowie die hervorragende Betreuung während der gesamten Zeit. Durch seine zuvorkommende Art und seine stets konstruktive Kritik war es mir zu jederzeit eine Freude, mit Ihm an diesem Projekt zusammenzuarbeiten. Zudem möchte ich Ihm besonders für die Möglichkeit danken, die Ergebnisse der gemeinsamen Forschung auch auf wissenschaftlichen Kongressen präsentieren zu dürfen.

Herrn Dr. Daniel Fleischmann danke ich für seine ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Auswertung der Daten sowie die guten Ratschläge von Beginn der Arbeit bis zur Erstellung des Manuskripts.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums München, die mir bei technischen Fragen während der Erhebung der Daten stets weitergeholfen haben und es auch zu mach später Stunde noch ermöglicht haben, das Erstellen und die Bearbeitung der Patientendaten durchzuführen.

Des Weiteren möchte ich mich bei PD Nathalie Albert und Dr. Marcus Unterrainer der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums München für die Überlassung der PET-Datensätze sowie die Generierung der biologischen Tumervolumina bedanken.

Meinen Eltern Susanne und Christoph Schön, meinem Bruder Alexander Schön und meiner Freundin Stephanie Strauß möchte ich für ihre liebevolle Unterstützung und Ermutigung auch in stressigen Zeiten sowohl während des gesamten Studiums als auch darüber hinaus in besonderem Maße danken.

13. Schriftenverzeichnis

13.1. Abstracts

„Rezidivmusteranalyse nach primärer Radiotherapie mit vorausgehender FET-PET-Bildgebung bei Glioblastom-Patienten“

Schön R., Fleischmann D.F., Unterrainer M, Corradini S, Maihöfer C, Bartenstein P., Claus Belka, Albert N.L., Niyazi M.

Abstract für die DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) 2017 in Berlin

„Multifokale und multizentrische high-grade Gliome: Eine Fallserie von 13 Patienten“

Schön R., Fleischmann D.F., Belka C., Niyazi M.

Abstract für die DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) 2018 in Leipzig

13.2. Publikationen

Under Review:

Fleischmann D.F., Unterrainer M, Schoen R., Corradini S, Maihoefer C, Bartenstein P., Claus Belka, Albert N.L., Niyazi M.

Margin reduction in radiotherapy for glioblastoma through 18F-Fluoroethyltyrosine PET? - A recurrence pattern analysis.

Radiotherapy and Oncology



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Rudolph Schön

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand